251

UNIVERSITE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

ANNEE : 1975 N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

p a r

Jean-Pierre ZELIKOWSKY

né le 28 février 1942 à Paris VIII°

Présentée et soutenue publiquement le

# L'ASSOCIATION RADIOTHERAPIE-CHIMIOTHERAPIE DANS LES STADES I ET II DE LA MALADIE DE HODGKIN

Résultats d'un essai thérapeutique randomisé portant sur 198 malades.

---

Président : Monsieur Jean BERNARD, Professeur.

UNIVERSITE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

ANNEE : 1975 N°

T H E S E
pour le
D O C T O R A T E N M E D E C I N E
(Diplôme d'Etat)
p a r

Jean-Pierre ZELIKOWSKY
né le 28 février 1942 à Paris VIII°

Présentée et soutenue publiquement le

# L'ASSOCIATION RADIOTHERAPIE-CHIMIOTHERAPIE DANS LES STADES I ET II DE LA MALADIE DE HODGKIN

Résultats d'un essai thérapeutique randomisé portant sur 198 malades.

---

Président : Monsieur Jean BERNARD, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS.

COURS PROFESSORAL Année 1974/1975

---

- DOYENS HONORAIRES : Professeur J. BERNARD, Professeur J.J. BERNIER
- PROFESSEURS HONORAIRES : M. AUBRY, C. LAUNAY, R. WORMS
- DOYEN : Professeur E. FOURNIER

---

PROFESSEURS :

Anatomie et organogénèse

J.P. LASSAU — Prof. Agrégé

Anatomo-Pathologie

J. ROUJEAU — Professeur

N. CHELLOUL — Prof. Agrégé

Anesthésiologie

J.R. MONTAGNE — Prof. Agrégé

E. ECHTER — Prof. Agrégé

Bactériologie

Y. PEROL — Prof. Agrégé

Biochimie

M. BOURRILLON — Professeur

P. TIOLLAIS — Prof. Agrégé

Y. GOUSSAULT — Chargé de Cours

Biophysique

A. DJOURNO — Prof. de Physique médicale

M. BURCEAT — Prof. Agrégé

M. DUVELLEROY — Prof. Agrégé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN — Prof. de Clinique cardiologique

J. J. WELTI — Prof. sans Chaire

H. SLAMA-CHALOUM — Prof. Agrégé

R. GOURGON — Prof. Agrégé

G. MOTTE — Prof. Agrégé

Chirurgie générale

J. PERROTIN — Prof. de Pathologie chirurgicale

P. HAUTEFEUILLE — Prof. Agrégé

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548124_0026

Dermatologie

| | |
|---|---|
| G. DECOS | Prof. de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques |
| F. DUPERRAT | Prof. de Dermatologie |
| J. CIVATTE | Prof. Agrégé |
| A. PUISSANT | Prof. Agrégé |
| S. BELAICH | Prof. Agrégé |

Endocrinologie

| | |
|---|---|
| J. CANIVET | Professeur |
| G. CATHELINEAU | Prof. Agrégé |

Gastro-entérologie

| | |
|---|---|
| J.J. BERNIER | Prof. de Clinique Gastro-Entérologique |
| J.P. FERRIER | Prof. Agrégé |
| J.C. RAMBAUD | Prof. Agrégé |

Hématologie-Immunologie

| | |
|---|---|
| J. BERNARD | Prof. de clinique des maladies du sang |
| J. DAUSSET | Prof. d'immunologie-hématologie |
| M. BOIRON | Professeur |
| M. SELIGMANN | Professeur |
| J. CAEN | Prof. Agrégé |
| J. COLOMBANI | Prof. Agrégé |
| C. JACQUILLAT | Prof. Agrégé |
| G. SCHAISON | Prof. Agrégé |

Gynécologie Obstétrique

| | |
|---|---|
| P. MORIN | Professeur |
| P. ENGELMANN | Prof. Agrégé |

Histologie

| | |
|---|---|
| J. LAVEDAN | Prof. sans chaire |
| M. MAILLET | Prof. Agrégé |
| C. BOUTON | Chargé de cours |

Pathologie Expérimentale

| | |
|---|---|
| F.P. MERKLEN | Prof. de Pathologie expérimentale |
| F. COTTENOT | Prof. sans chaire |

Médecine du Travail

| | |
|---|---|
| M.L. EFTHYMIOU | Prof. Agrégé |

Médecine interne

| | |
|---|---|
| D. KUNTZ | Prof. Agrégé |
| J. ROUFFY | Prof. Agrégé |

Médecine légale

| | |
|---|---|
| E. FOURNIER | Prof. de médecine légale et toxicologique |

Neuro-chirurgie

| | |
|---|---|
| R. HOUDART | Professeur |
| J. COPHIGNON | Prof. Agrégé |
| A. REY | Prof. Agrégé |

Neuro-Psychiatrie

| | |
|---|---|
| B. PEPIN | Prof. sans chaire |
| A. GORCEIX | Prof. Agrégé |

Ophtalmologie

| | |
|---|---|
| M. FONTAINE | Prof. Agrégé |

Orthopédie Traumatologie

Chirurgie plastique

| | |
|---|---|
| P. BANZET | Prof. Agrégé |
| C. DUFOURMENTEL | Prof. Associé |
| J. WITWOET | Prof. Agrégé |

Oto-rhino-laryngologie

| | |
|---|---|
| P. PIALOUX | Prof. de clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie |
| G. FREYSS | Prof. Agrégé |

Parasitologie

| | |
|---|---|
| M. LARIVIERE | Professeur |

Pédiatrie

| | |
|---|---|
| H. LESTRADET | Prof. sans chaire |
| B. LABRUNE | Prof. Agrégé |
| J.M. DESBOIS | Prof. Agrégé |

Pharmacologie

| | |
|---|---|
| P. LECHAT | Professeur |

Physiologie

| | |
|---|---|
| A. TEILLAC | Prof. sans chaire |
| J.P. MARTINEAUD | Prof. sans chaire |
| H. MAMO | Prof. Agrégé |

Pneumo-Phtisiologie

| | |
|---|---|
| L. ISRAEL | Prof. Agrégé |

Psychiatrie infantile

| | |
|---|---|
| M. DUGAS | Prof. Agrégé |

Psychologie

| | |
|---|---|
| L. MOOR | Chargé de cours |

Radiologie

| | |
|---|---|
| M. LAVAL-JEANTET | Prof. Agrégé |
| M. C. PLAINFOSSE | Prof. Agrégé |
| R. DJINDJIAN | Prof. Associé |

Radio-Isotopes

| | |
|---|---|
| Y. NAJEAN | Prof. Agrégé |

Rhumatologie

| | |
|---|---|
| S. DE SEZE | Prof. de clinique rhumatologique |
| A. RYCKWAERT | Prof. Agrégé |
| M. KAHN | Prof. Agrégé |
| A. DRYLL | Prof. Agrégé |

Thérapeutique

| | |
|---|---|
| M. LAMOTTE | Prof. de clinique thérapeutique |
| C. CAULIN | Prof. Agrégé |
| J.M. SEGRESTAA | Prof. Agrégé |

Toxicologie

| | |
|---|---|
| M. GAULTIER | Prof. de clinique toxicologique |
| P. GERVAIS | Prof. Agrégé |

Urologie

| | |
|---|---|
| C. CHATELAIN | Prof. Agrégé |

MEDECINS, CHIRURGIENS et SPECIALISTES DES HOPITAUX

MM. BARCAT Jean - BENNET Jean - CALVET Jean - CHARLEUX Henri - COUINAUD Claude - DESPREZ-CURELY Jean Paul - DUBOST Claude - HERRAULT André - LAVAYLE Jean-André - LANCE Marcel - LAROCHE Jean-François MARIE René - MAY Jean-Pierre - PESTEL Maurice - RICHARD Claude - SARRAUX Henri - VIGNAUD DUPUY de SAINT FLORENT Georges.

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

MM. ACCARD Jean-Loup - ALBERTINI Frédéric - BARDIAUX Maurice - BENAD - BERTRAND Y. - BITOUN Georges - CALLEROT Louis - Mme CHAIGNEAU Hélène - CHALANSET René - CHAOUAT Yves - DELANOE Yves - DELTEIL Pierre - DESFOSSES Louis - DURAND Claude - ELBAZ Pierre - ELIACHAR Edouard - FERREZ Bernard - GANEM Jean - Mme GIACOMINI Thérèse - MM. GOUDAL GRUPPER Charles - HUGUET Jean-Claude - KALMANSON Daniel - LEFEVRE Lucien - DOGEAY R. - LIBESKING Marcel - MARTIN-DUPRAY Daniel - MARTINETTI J. - Mme MAY Véra - MM. MAZA R. - MIKOL François - NEHLIL Jacques - PARIENTE Philippe - PARIENTE Maurice - PASQUIER P. - PIRET Jean-Marie - PLANE Jean-Louis - POUJOL Jean - RACINE Yves - RENE Louis - Mme RENIE Odile - MM. ROUCHON Claude - SCHWEICH Michel - SIGAL Simon - SUCHESTOW-SUCHET Adolphe - TINTHOIN Jean-François - VANTELON Jacques - de VERBIZIER J. - VERGNON H. - VIGUIE Roger - Mme XIMENES Geneviève.

A mes parents

A ma soeur

A mon Maître et Président de thèse,
Monsieur le Professeur Jean BERNARD,

qui m'a fait l'honneur de m'accueillir
dans son service et d'accepter la présidence
de cette thèse.

En témoignage de mon profond respect.

Au Docteur François TEILLET,

Inspirateur de cette thèse, qui m'a accueilli au sein du groupe Hodgkin.

En témoignage de ma vive reconnaissance et de mon amitié.

Au Docteur Chantal BAYLE-WEISGERBER,

qui m'a guidé tout au long de ce travail, sans jamais ménager son temps, ses connaissances et surtout sa grande amabilité.

Qu'elle veuille bien trouver ici l'assurance de ma profonde gratitude et de ma sincère amitié.

A France THIEBAUD,

Pour son aide efficace.
Avec tous mes remerciements.

A mes Maîtres :

Professeur M. GAULTIER
Professeur J. PERROTIN
Professeur B. AUVERT
Docteur C. TAVERNIER
Docteur V. MAY
Professeur P. GERVAIS
Professeur H. LESTRADET

En témoignage de ma sincère
et vive reconnaissance.

P L A N

-- oOo--

I N T R O D U C T I O N

MATERIEL ET METHODES

I - CHOIX DES MALADES

A - Diagnostic histologique

B - Détermination du stade d'extension

II - DESCRIPTION DU PROTOCOLE

A - Traitement d'attaque

B - Traitement d'entretien

III - CRITERES D'EFFICACITE DU TRAITEMENT ET ELEMENTS DE SURVEILLANCE

A - Résultats du traitement d'attaque

B - Eléments de surveillance

R E S U L T A T S

I - ANALYSE DU MATERIEL D'ETUDE

A - Répartition des malades dans l'essai en fonction de la randomisation

B - Répartition dans les séries radiothérapie et chimiothérapie en fonction des divers paramètres

1) Sexe
2) Age
3) Stades d'extension
4) Signes d'évolutivité clinique et biologique
5) Stades d'extension et signes d'activité évolutive
6) Types anatomo- pathologiques

C - Répartition dans les séries $V_1$ et $V_2$ en fonction des mêmes paramètres

II - ANALYSE DES RESULTATS THERAPEUTIQUES

A - TAUX DE MISE EN REMISSION

1) Résultat un mois post-radiothérapie
2) Analyse des rémissions incomplètes
3) Echecs

B - ETUDE DE LA SURVIE

C - ETUDE DES RECHUTES

1) Incidence des rechutes
2) Délai de survenue des rechutes
3) Nature des rechutes
4) Etude des rechutes en fonction des divers paramètres pronostiques
   a) Sexe
   b) Age
   c) Stade d'extension et activité évolutive
   d) Types histologiques
5) Devenir des malades après rechute

D - TOLERANCE

1) Tolérance au traitement d'attaque
   a) série radiothérapie (RX)
   b) série chimiothérapie-radiothérapie (CH/RX)
   c) comparaison de la tolérance hématologique dans les deux séries
2) Tolérance au traitement d'entretien
   a) modalité d'application du traitement dans les différentes séries
   b) tolérance hématologique

D I S C U S S I O N

C O N C L U S I O N

# INTRODUCTION

--oOo--

L'adjonction d'une chimiothérapie à la radiothérapie dans les formes apparemment localisées et loco-régionales de la maladie de HODGKIN est justifiée par l'existence probable d'une diffusion hématogène précoce à côté de l'extension lymphatique de proche en proche dont la réalité est bien démontrée (31, 32).

C'est à partir de cette hypothèse d'un double mécanisme d'extension lymphatique et sanguin de la maladie que nous avons effectué un premier essai de tolérance à l'association radiothérapie - chimiothérapie dans les stades I et II de la maladie de HODGKIN (34, 35). Cet essai a montré que l'association était possible et bien tolérée, mais il n'a pas permis de juger de l'efficacité de l'association en absence de série témoin traitée par radiothérapie seule.

La comparaison avec d'autres séries étrangères traitées par la seule radiothérapie ne montre pas de différence notable en ce qui concerne la survie et l'incidence de rechutes, en particulier pour les rechutes sous-diaphragmatiques, témoin probable d'une atteinte splénique précoce méconnue en l'absence de laparotomie avec splénectomie systématique avant traitement (33). Nous avions en effet dès les années 1968 - 1969 constaté la fréquence des atteintes spléniques dans les rechutes lombaires et probablement dès le début dans certains cas.

Pourtant nous n'avons pas voulu introduire la laparotomie exploratrice systématique. Nous avons préféré d'abord tester l'hypothèse de l'activité d'une chimiothérapie sur une éventuelle diffusion sous-phrénique des lésions à partir de la rate ; c'est pourquoi, nous avons entrepris l'essai qui est rapporté dans ce travail.

Son objectif est double :

1) Démontrer l'éventuelle supériorité de l'association chimiothérapie-radiothérapie sur la radiothérapie seule dans le traitement initial de la maladie.

2) Etudier dans cette association l'effet d'une chimiothérapie plus intensive susceptible par son action à distance de prévenir les rechutes en dehors des territoires irradiés en particulier les rechutes spléniques et lombo-aortiques.

# M A T E R I E L

# E T

# M E T H O D E S

---oOo---

## I - CHOIX DES MALADES

L'étude porte sur 198 malades atteints de maladie de HODGKIN, stade I et II non antérieurement traités, recrutés entre Janvier 1969 et Avril 1972.

### A - DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

Chez tous les malades, le diagnostic a été fait par biopsie ganglionnaire. 151 biopsies ont été vues, ou revues en cas de biopsie faite à l'extérieur, par le pathologiste de l'hôpital Saint Louis (Professeur Agrégé N. CHELLOUL).

Le classement a été fait selon les critères de LUKES qui définissent 4 types histologiques (20, 21) :

- Type I : prédominance lymphocytaire.
- Type II : forme scléro-nodulaire.
- Type III : cellularité mixte ou granulome hodgkinien.
- Type IV : déplétion lymphocytaire.

A ces critères ont été adjoints d'autres critères apportés par RAPPAPORT concernant la subdivision du type II (sclérose nodulaire) en 4 sous-groupes.

1, 2 = phase cellulaire,
3 = forme commune,
4 = déplétion lymphocytaire,

et la recherche de lésions vasculaire (7, 25, 26).

### B - DETERMINATION DU STADE D'EXTENSION

Le bilan d'extension comporte dans tous les cas :

a) L'examen clinique :

qui précise le siège de l'atteinte ganglionnaire initiale, en particulier pour les formes à début cervical (haut, moyen, bas et sus-claviculaire) puisqu'il s'agit d'un élément capital pour la topographie de l'irradiation ultérieure comme nous le verrons.

Un examen O.R.L. systématique est demandé pour les formes à début cervical haut.

b) Des examens radiologiques :

Les malades ont au minimum :

- une radiographie du thorax standard face et 2 profils.
- des tomographies frontales inclinées et des tomographies de profil du médiastin.
- une lymphographie par voie pédieuse (10, 11).

Pour les formes à début cervical haut (ganglions sous-mentaux, sous-angulo-maxillaires, jugulo-carotidiens), nous demandons :

- une radiographie des sinus (incidence de HIRTZ et BLONDEAU) et des tomographies des sinus de face.
- une radiographie du cavum (face et profil) et des tomographies du cavum de profil.

c) Des examens hématologiques et biologiques :

Les examens suivants ont été effectués chez tous les malades :

- numération, formule sanguine ;
- vitesse de sédimentation ;
- fibrinémie ;
- sidérémie ;
- bilan hépatique comportant les transaminases et éventuellement une épreuve de rétention de la Brome-sulfone-phtaléine;
- électrophorèse des protides ;
- la biopsie médullaire mais non pour ceux de l'étude préliminaire.

d) Dans aucun cas, il n'a été fait de splénectomie initiale.

Au terme de ce bilan, après confrontation des données cliniques, radiologiques, biologiques par un groupe de médecins cliniciens et radiologistes, les malades ont été classés dans l'une des 4 catégories de la classification de Paris-Rye :

Stade I :

Maladie limitée à 1 territoire lymphatique anatomiquement défini ou 2 territoires contigus du même côté du diaphragme.

Stade II :

Maladie intéressant plus de 2 territoires lymphatiques anatomiquement définis ou 2 territoires non contigus du même côté du diaphragme.

Stade III :

Atteinte sus et sous-diaphragmatique limitée au tissu lymphoïde y compris la rate.

Stade IV :

Association à une atteinte viscérale spécifique (à l'exclusion d'une atteinte limitée par contiguïté).

A l'Hôpital Saint Louis, cette classification est complétée par une subdivision du stade I en 3 catégories :

$1_0$ : atteinte d'un seul groupe ganglionnaire isolé au sein d'un territoire anatomiquement défini.

$1_I$ : atteinte de plusieurs groupes ganglionnaires dans le même territoire anatomiquement défini.

$1_2$ : atteinte de 2 territoires ganglionnaires anatomiquement définis et contigus.

Enfin, en cas d'atteinte viscérale limitée contigüe à l'atteinte ganglionnaire, la lettre minuscule " c " est adjointe au stade d'extension (1, 20, 29, 32, 40).

Concernant l'activité évolutive, la classification de Paris-Rye a été maintenue :

- lettre A majuscule : absence de signes généraux.
- lettre B majuscule : présence d'au moins une des anomalies suivantes :
  - fièvre > à 38° C pendant au moins huit jours ;
  - prurit généralisé ;
  - sueurs nocturnes profuses ;
  - amaigrissement récent d'au moins 10 %.

A ces critères cliniques d'activité évolutive, nous avons adjoint des critères biologiques définissant 2 sous-groupes selon l'absence (a) ou la présence (b) d'au moins 2 des anomalies biologiques suivantes :

- V.S. ≥ 40 mn à la première heure ;
- fibrinémie ≥ 5 g/l ;
- sidérémie ≤ 70 γ /100 ml ;
- $\alpha^2$ globulinémie ≥ 10 g/l et/ou globulinémie ≥ 17 g/l ;
- albuminémie ≤ 35 g/l ;
- leucocytose ≥ 12.000 éléments par mm3 avec polynucléose neutrophile ≥ 70 %.

## II - DESCRIPTION DU PROTOCOLE (Fig. 1).

### A - TRAITEMENT D'ATTAQUE.

Les malades sont répartis par tirage au sort en 2 séries :

1) Série RX : télécolbatothérapie élargie en utilisant soit un champ en mantelet pour formes sus-diaphragmatiques, soit un champ en Y inversé avec irradiation prophylactique des 2 creux sus-claviculaires pour les formes sous-diaphragmatiques (3, 12, 14, 17, 23 ).

Dans les deux cas la limite médiane du champ a été le disque $D_{12}$ $L_1$. La rate n'a pas été incluse dans les champs. La dose délivrée a été 4.000 rads aux territoires atteints, 3.500 rads aux territoires adjacents à raison de 1.000 rads par semaine en 5 séances. L'ensemble du traitement s'étalant en moyenne sur 4 semaines (8, 13, 17, 28).

La dose délivrée au médiastin et à la chaîne lombaire étant pour 3/4 le champ antérieur et 1/4 pour le champ postérieur, afin de réduire au minimum l'irradiation de la moëlle épinière.

2) Série CH/RX : 3 cures de polychimiothérapie type M.O.P.P. ont précédé l'irradiation. L'intervalle entre les 2 étapes étant de 4 semaines (4).

Cette chimiothérapie comporte des cures mensuelles de 15 jours séparées par un intervalle libre de 15 jours. L'ensemble du traitement s'étalant sur 3 mois.

Chaque cure comprend :

a) Le 1er et le 8ème jour : une perfusion intra-veineuse de outarde à l'azote (Caryolysine (R)) à la dose de 6 mg/m2 et de Vincristine (Oncovin (R)) à la dose de 1,4 mg/m2.

b) du 2ème au 14ème jour, une prise quotidienne per os de Procarbazine (Natulan (R)) à la dose de 100 mg/m2 associé dans la première et troisième cure à la Prednisone (Cortancyl (R)) per os, à la dose de 40 mg/m2/jour.

B - TRAITEMENT D'ENTRETIEN

1 mois après la radiothérapie, les malades sont à nouveau répartis au hasard en 2 séries pour le traitement d'entretien (5, 30, 35, 39).

1) Série $V_1$ : Vincaleucoblastine (Velbé (R)) à raison de 0,2 mg/kg en intra-veineuse, 1 fois par mois pendant trois ans.

2) Série $V_2$ : même traitement associé à partir du 9ème mois suivant la fin de l'irradiation à une réinduction par une cure de polychimiothérapie type " M.O.P.P. " tous les 6 mois pendant 3 ans.

Les doses ont été adaptées à la tolérance hématologique à savoir :

- dose complète au-dessus de 3.000 leucocytes
  et au-dessus de 100.000 plaquettes ;
- demi-dose entre 2.000 et 3.000 leucocytes
  et 50.000 et 80.000 plaquettes.
- arrêt transitoire au-dessous de ces chiffres jusqu'à nouveaux contrôles satisfaisants.

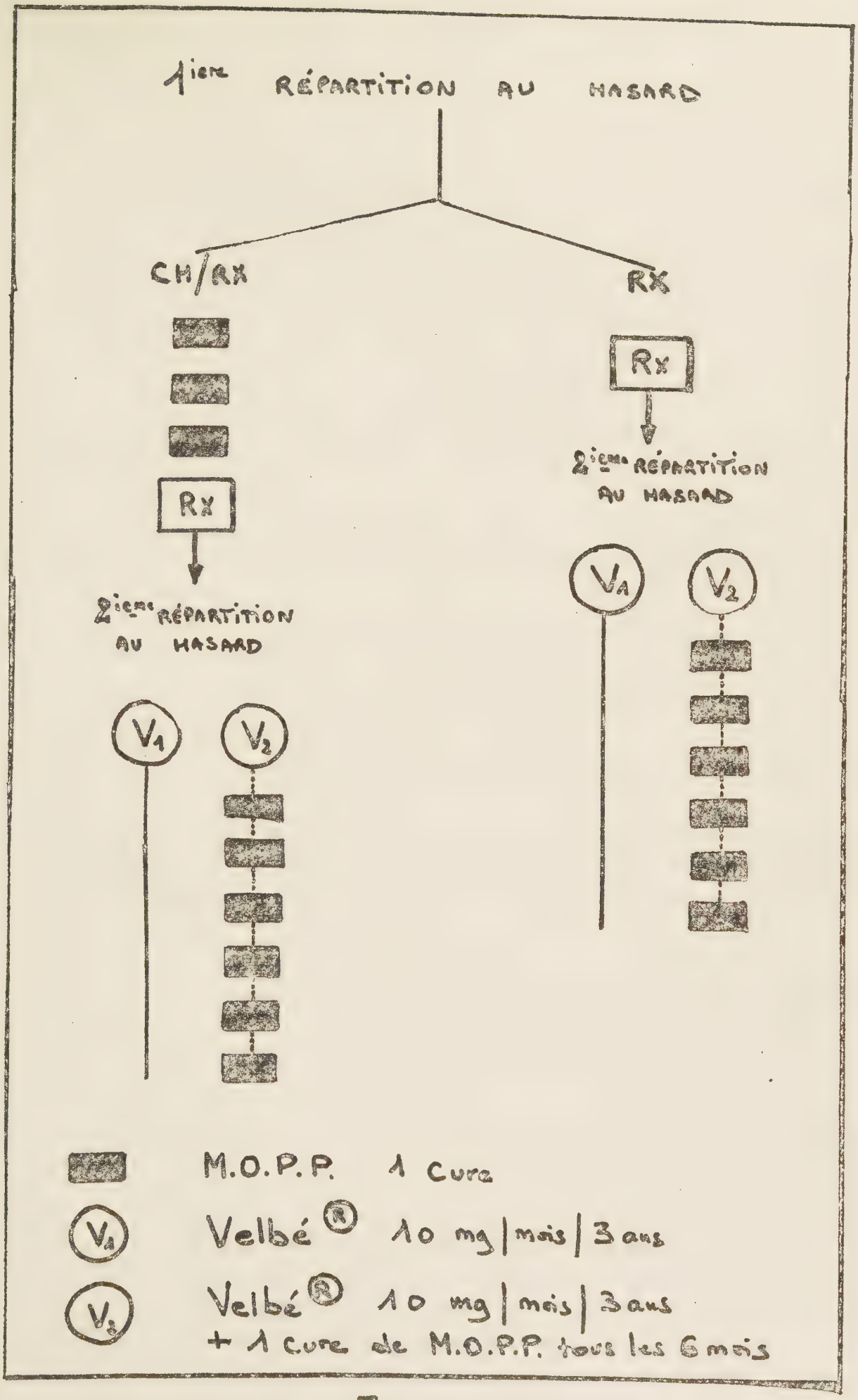


Fig. 1

SCHÉMA DE L'EGGAI Hg 69.

## III - CRITERES D'EFFICACITE DU TRAITEMENT ET ELEMENTS DE SURVEILLANCE

A - Les résultats du traitement d'attaque ont été classés en 3 catégories lors d'un bilan clinique, radiologique et biologique, identique au bilan initial effectué 1 mois après la fin de l'irradiation.

### 1°/ LA REMISSION COMPLETE

est définie comme étant :

- la régression complète de toutes les adénopathies quelque soit leurs sièges.
- la disparition des signes cliniques d'évolutivité.
- la normalisation des épreuves biologiques perturbées antérieurement.
- la normalisation des images radiologiques.

### 2°/ LA REMISSION INCOMPLETE

est définie par :

- la persistance de ganglions résiduels ou d'images radiologiques suspectes.
- la persistance de signes d'activité évolutive cliniques et biologiques, tout en sachant la difficulté d'interprétation d'anomalies biologiques isolées au décours du traitement d'attaque.

### 3°/ L'ECHEC

est défini comme étant 1 mois après la fin du traitement, par :

- l'absence de régressions notables des adénopathies.
- l'apparition de nouvelles localisations en cours de traitement.
- la persistance ou l'apparition des signes d'activité évolutive.

B - La surveillance de l'évolution a comporté outre les contrôles hématologiques mensuels du traitement d'entretien, des examens cliniques, radiologiques et biologiques tous les 4 mois pendant la 1ère année et ensuite de façon plus espacée.

Avant l'arrêt du traitement d'entretien tous les malades ont eu de façon systématique une 2ème lymphographie.

# R E S U L T A T S

-- oOo --

L'étude statistique des résultats a été faite en collaboration avec l'unité I.N.S.E.R.M. de recherche statistique de l'Institut Gustave Roussy (Professeur Daniel SCHWARTZ).

## I - ANALYSE DU MATERIEL D'ETUDE

### A - REPARTITION DES MALADES DANS L'ESSAI EN FONCTION DE LA RANDOMISATION.

228 malades ont été inclus dans l'essai, parmi eux,30 ont été éliminés de l'étude pour diverses raisons (erreurs de diagnostic lors de la révision des lames, erreurs de stade, refus du traitement).

Parmi ces 30 malades, 14 appartenaient à la série RX et 16 à la série CH/RX.

Il reste donc pour l'étude 198 malades se répartissant comme suit :

| | | | |
|---|---|---|---|
| RX | RX V1 | 49 | 100 |
| | RX V2 | 51 | |
| CH/RX | CH/RX V1 | 52 | 98 |
| | CH/RX V2 | 46 | |

### B - REPARTITION DANS LES SERIES RX ET CH/RX EN FONCTION DES DIVERS PARAMETRES.

#### 1 - Sexe

106 hommes et 92 femmes composant la population étudiée.

| | MASCULIN | FEMININ | T O T A L |
|---|---|---|---|
| RX | 48 | 52 | 100 |
| CH/RX | 58 | 40 | 98 |
| T O T A L | 106 | 92 | 198 |

La différence est non significative.

2 - Age

Dans les deux séries la répartition selon l'âge est sensiblement la même (fig. 2).

Pour la série RX l'âge moyen est de 27,7 ans.

Pour la série CH/RX l'âge moyen est de 28,4 ans.

(Les résultats sont non significatifs).

| | Tranches d'âges | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1-10 | 11-20 | 21-30 | 31-40 | 41-50 | 51-60 | + 60 | Total |
| RX | 2 | 30 | 35 | 20 | 7 | 3 | 3 | 100 |
| CH/RX | 4 | 27 | 32 | 16 | 11 | 4 | 4 | 98 |
| TOTAL | 6 | 57 | 67 | 36 | 18 | 7 | 7 | 198 |

3 - Stade d'extension

La répartition suivant le stade d'extension dans les deux séries est sensiblement la même : les résultats ne sont pas significatifs.

| | $I_o$ | $I_1$ | $I_2$ | II | TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|
| RX | 12 | 12 | 26 | 50 | 100 |
| CH/RX | 11 | 19 | 21 | 47 | 98 |
| TOTAL | 23 | 31 | 47 | 97 | 198 |

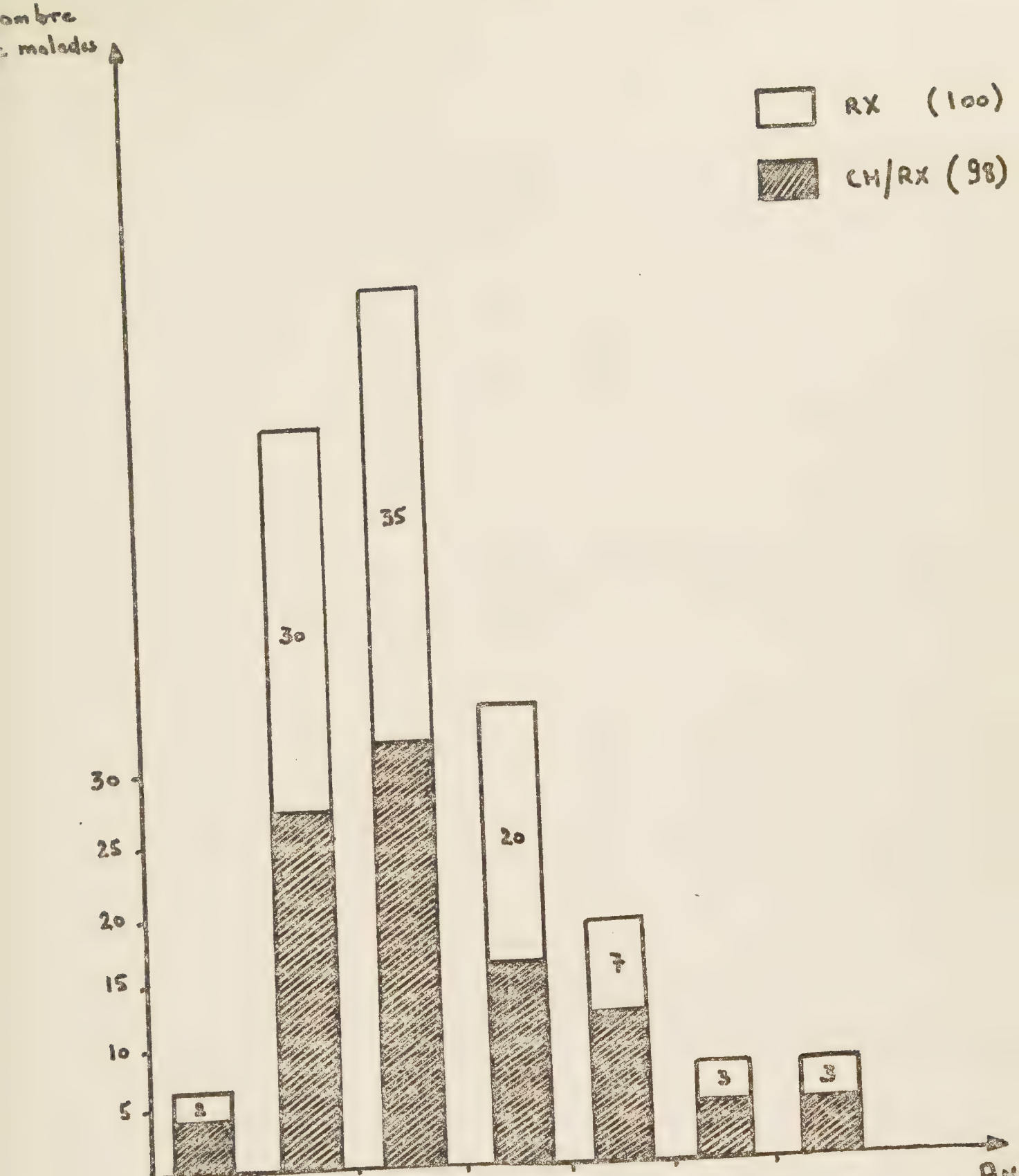


Fig. 2

DIAGRAMME DE RÉPARTITION DES SÉRIES RX ET CH/RX EN FONCTION DE L'AGE.

4 - Signes d'évolutivité cliniques et biologiques.

La répartition dans les deux séries suivant les signes d'activité clinico-biologiques apparait identique : les résultats ne sont pas significatifs.

| | Aa | Ab | Ba | Bb | TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|
| RX | 37 | 26 | 4 | 33 | 100 |
| CH/RX | 34 | 28 | 5 | 31 | 98 |
| TOTAL | 71 | 54 | 9 | 64 | 198 |

5 - Stades d'extension et activité évolutive.

La répartition dans les deux séries suivant les stades d'extension et d'activité évolutive apparait identique : les résultats ne sont pas significatifs.

| | I | | | | II | | | | TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Aa | Ab | Ba | Bb | Aa | Ab | Ba | Bb | |
| RX | 29 | 9 | 2 | 10 | 8 | 17 | 2 | 23 | 100 |
| CH/RX | 25 | 13 | 1 | 12 | 9 | 15 | 4 | 19 | 98 |
| TOTAL | 54 | 22 | 3 | 22 | 17 | 32 | 6 | 42 | 198 |

6 - Types anatomo-pathologiques.

Cette classification a été déterminée sur 146 biopsies ganglionnaires qui ont pu faire l'objet d'une révision par plusieurs anatomo-pathologistes.

| | I | II | | | III | IV | TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | (1) (2) | (3) | (4) | | | |
| RX | 3 | 5 | 48 | 0 | 16 | 2 | 74 |
| CH/RX | 5 | 3 | 39 | 2 | 20 | 3 | 72 |
| TOTAL | 8 | 8 | 87 | 2 | 36 | 5 | 146 |

Il faut noter que sur ces 146 biopsies ganglionnaires, 7 montraient des lésions vasculaires et se répartissaient dans chaque série de la manière suivante :

| | Type II | Type III | TOTAL |
|---|---|---|---|
| RX | 2 | 2 | 4 |
| CH/RX | 2 | 1 | 3 |

C - REPARTITION DANS LES SERIES $V_1$ et $V_2$ EN FONCTION DES MEMES PARAMETRES.

L'analyse statistique de la répartition des effectifs dans les deux séries du traitement d'entretien en fonction des mêmes critères, montre comme pour le traitement d'attaque l'absence de différence significative entre $V_1$ et $V_2$.

## II-ANALYSE DES RESULTATS THERAPEUTIQUES.

### A - TAUX DE MISE EN REMISSION

1 - Un mois après la fin de l'irradiation, les résultats du traitement d'attaque sont les suivants :

| | RC | RIC | Echec | Total |
|---|---|---|---|---|
| RX | 75 | 21 | 4 | 100 |
| CH/RX | 80 | 14 | 4 | 98 |
| TOTAL | 155 | 35 | 8 | 198 |

Les résultats sont non significatifs.

Le tableau I montre le détail des critères définissant l'état des rémissions incomplètes chez les 35 malades : 6 d'entre eux avaient des anomalies biologiques isolées.

2 - L'analyse des rémissions incomplètes montrent que dans plusieurs cas un état de rémission complète s'est installé dans les 6 mois qui ont suivi la fin du traitement d'attaque, tous étaient sous Velbé mensuel (tableau II).

Pour la série RX : 14 cas sur 21 RIC.
Pour la série CH/RX : 13 cas sur 14 RIC.

En définitive le nombre de rémissions complètes 6 mois après la fin de l'irradiation est de :

89 sur 100 pour la série RX (89 %) et de
93 sur 98 pour la série CH/RX (94 %).

A noter un certain délai nécessaire avant de parler de rémission incomplète.

3 - Echecs

. 8 échecs ont été observés, 4 dans chaque série. Parmi ces 8 malades, 4 avaient un type histologique défavorable (III ou IV).

Dans la série CH/RX, 3 malades sont décédés avant la radiothérapie, l'un d'entre eux accidentellement (coma brutal inexpliqué lors de la première cure).

| INCOMPLÈTES | | ... et formes profondes | Rate | Foie | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| RX (21) | SEI... | + | | | | | | | + | | | R.C |
| | COS... | | | | | | | | + | + | | R.C |
| | POP... | + | | | | | | + | + | + | + | R.C |
| | SOU... | + | | | | | | | + | | | R.C |
| | CHA... | | | | | | | + | | + | | R.C |
| | LEP... | | | | | | | + | | + | | R.C |
| | LEO... | + | | | | | | | | | | R.C |
| | DES... | + | | | | | | + | | + | | R.C |
| | VAL... | + | | | | | | | | | | R.C |
| | VAL... | + | | | | | | | | | | R.C |
| | DES... | | | | | | | + | + | | | R.C |
| | MIJ... | + | | | | | | | | | + | R.C |
| | MIR... | + | | | | | | | + | | | R.C |
| | BAR... | | | | | | | + | + | | | R.I.C |
| | ROY... | + | | | | | | | + | | | R.I.C |
| | LAD... | + | | | | | | | | | | RECHUTE |
| | BAR... | + | | | | | | | | | | R.C |
| | GAU... | + | | | | | | | | | | RECHUTÉ |
| | DUP... | + | | | | | | + | | | | RECHUTE |
| | VEL... | + | | | | | | + | | | | RECHUTE |
| | BON... | | | | | | | + | + | | | RECHUTE |
| CH/RX (14) | DAN... | + | | | | | | | | | | R.C |
| | CLE... | + | | | | | | | | | | R.C |
| | GEN... | + | | | | + | + | | | | | R.C |
| | GAU... | + | | | | | | + | | | + | R.C |
| | DIO... | + | | | | | | | | | | R.C |
| | AUB... | + | | | | | | | | | | R.C |
| | MAR... | + | | | | | | | | | | R.C |
| | DIP... | + | | | | | | | | | + | R.C |
| | AZI... | + | | | | | | | | | | R.C |
| | VID... | + | | | | | | | | | | R.C |
| | SEI... | + | | | | | | | | + | | R.C |
| | CHE... | + | | | | | + | | | | | Décédé autre cause. |
| | THE... | + | | | | | | | | | | R.C |
| | ROY... | + | | | | | | | | | | RECHUTE |

TABLEAU I. — CRITÈRES DES RÉMISSIONS INCOMPLÈTES A 4 MOIS POST-RADIOTHÉRAPIQUE
... DANS LES SÉRIES RX ET CH/RX ET DEVENIR A 2 ANS POST-RADIOTHÉRAPIQUES.

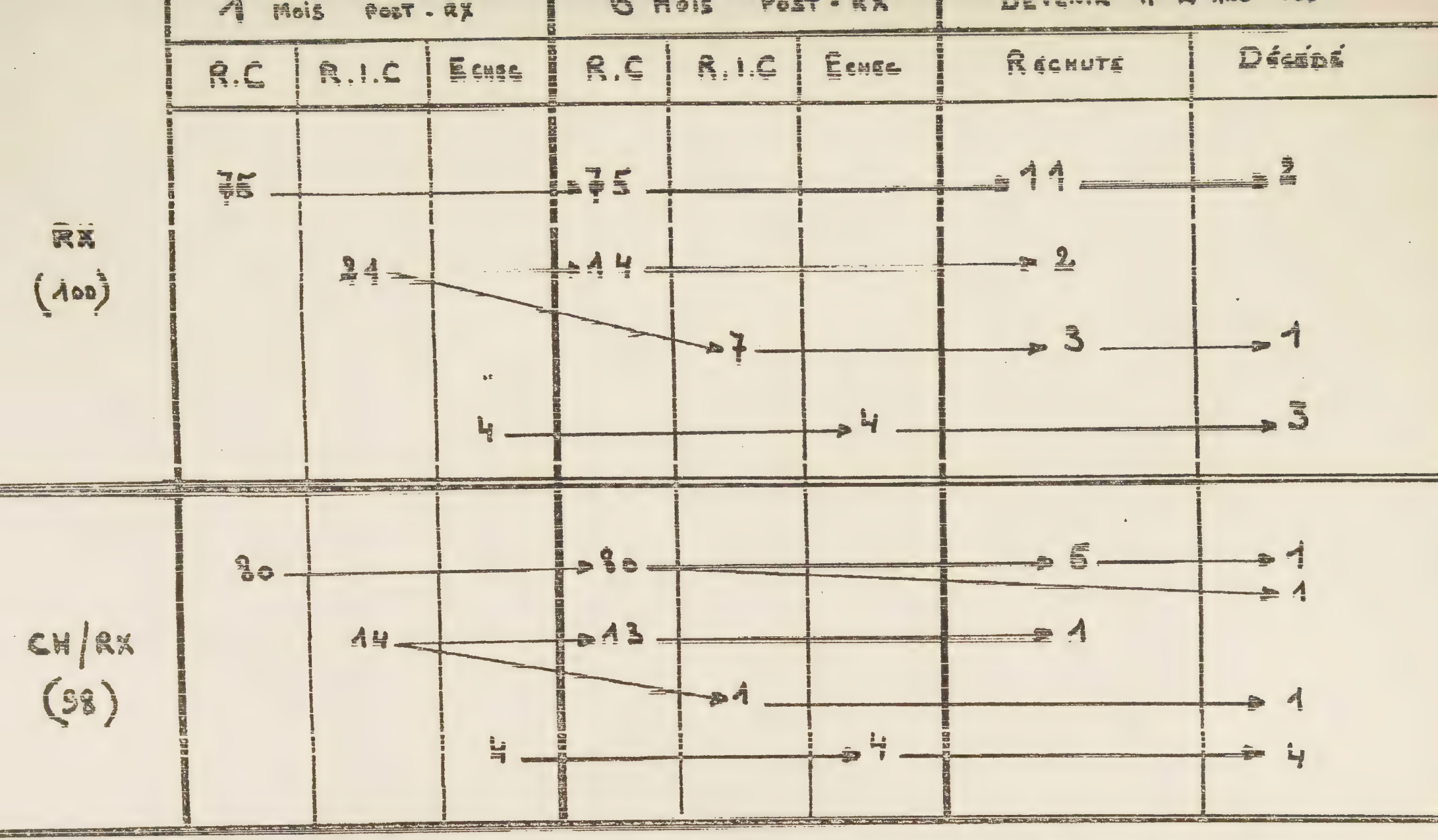


TABLEAU II. - DEVENIR DES RÉMISSIONS INCOMPLÈTES DES SÉRIES Rx ET Ch/Rx DANS LES 6 MOIS ET DANS LES 4 ANS POST-RADIOTHÉRAPIQUES.

B - ETUDE DE LA SURVIE (Fig. 3)

L'étude a été arrêtée à Octobre 1974 de sorte que l'ensemble des 198 malades a un recul de 2 ans minimum et 5 ans 1/2 maximum.

Le taux de survie global est identique dans les 2 séries :
- 95 % à 2 ans (survie brute),
- 90 % à 5 ans (survie actuarielle).

18 malades sont décédés
. 9 dans la série RX
. 9 dans la série CH/RX
dont quatre en l'absence de rechutes :
. 3 dans la série CH/RX, un d'accident de voiture, un autre d'un accident lors d'une deuxième lymphographie, le troisième au cours d'une pneumopathie virale peut être consécutive à une rougeole.
. 1 dans la série RX de complications respiratoire post-radiothérapiques (fibrose pulmonaire, pleurésie purulente, péricardite).

Les 14 autres malades sont décédés à la suite de la maladie elle-même, soit du fait d'un échec initial du traitement (7 décédés sur 8 échecs), soit du fait d'une rechute :
. 5 dans la série RX.
. 2 dans la série CH/RX.

La durée de survie pour les malades décédés figurent dans le tableau suivant :

| | Décédés sans rechute | Survie par rapport au diagnostic | Décédés après rechute | Survie par rapport au diagnostic |
|---|---|---|---|---|
| RX | MIJ... | 2 ans 3 mois | HEB...<br>ALB...<br>VEL...<br>NOR...<br>CRU... | 2 ans 33 mois<br>2 ans 10 mois<br>1 an 6 mois<br>2 ans 2 mois<br>2 ans 5 mois |
| CH/RX | CHE...<br>BAS...<br>DEL... | 2 ans 2 mois<br>2 ans 6 mois<br>2 ans 10 mois | MAS...<br>DIO... | 3 ans 3 mois<br>1 an 11 mois |

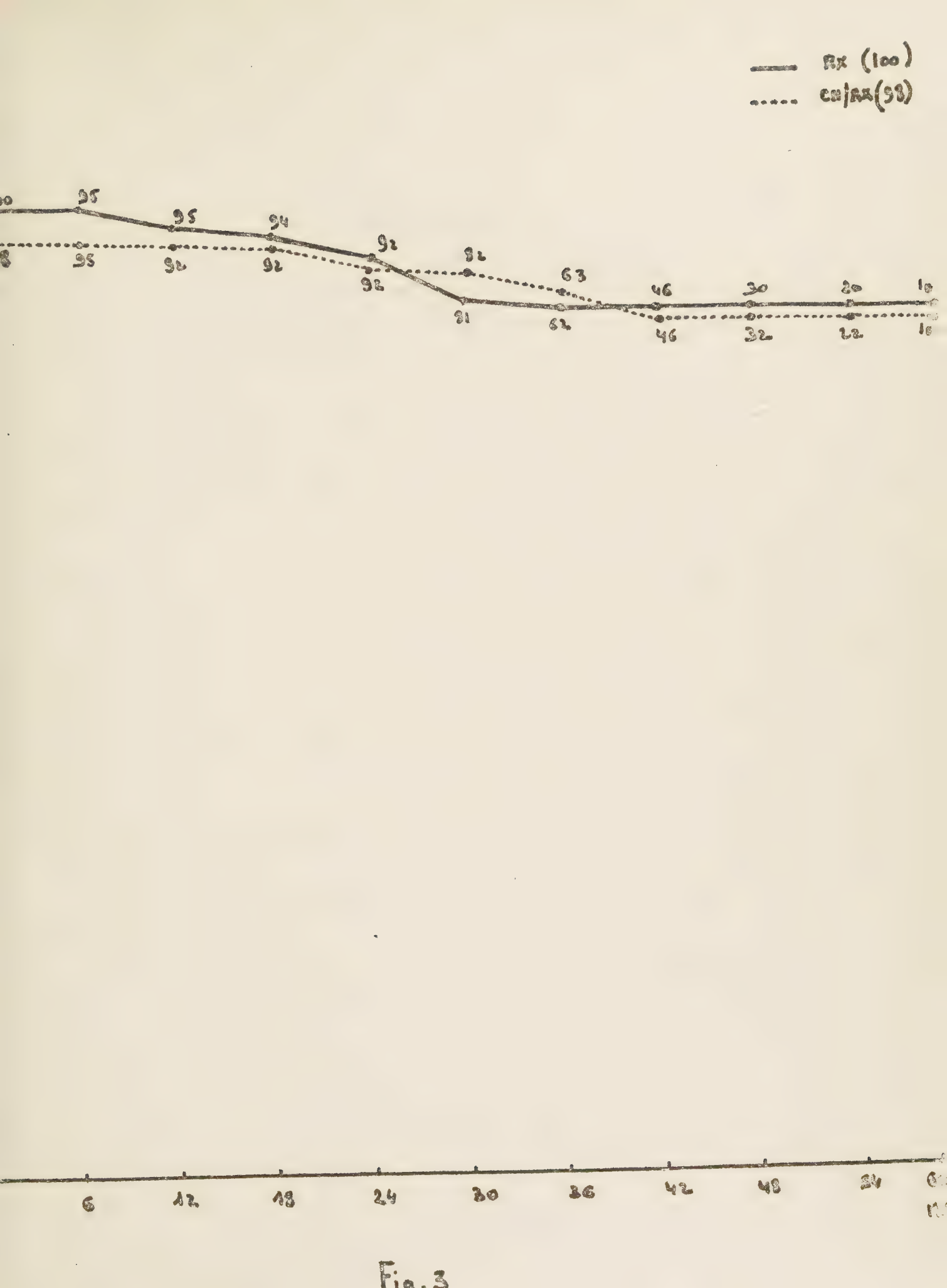


Fig. 3

SURVIE EN ACTUARIELLE.

## C - ETUDE DES RECHUTES

### 1 - Incidence des rechutes

Le taux de rechute calculé par la méthode actuarielle fait apparaître une différence significative entre les séries RX et CH/RX à partir du 18ème mois (fig. 4).

A 2 ans, le taux de survie sans rechute est de :

. 85 % dans la série RX (16 rechutes),

. 94 % dans la série CH/RX (6 rechutes).

La différence est significative ($p \leq 0,05$)

| | RX | CH/RX |
|---|---|---|
| $V_1$ | 10 | 4 |
| $V_2$ | 6 | 2 |
| Total | 16 | 6 |

A 5 ans, le taux de survie sans rechute est de :

. 78 % dans la série RX (19 rechutes),

. 89 % dans la série CH/RX (7 rechutes).

La différence est significative ($p \leq 0,01$)

| | RX | CH/RX |
|---|---|---|
| $V_1$ | 13 | 4 |
| $V_2$ | 6 | 3 |
| Total | 19 | 7 |

### 2 - Délai de survenue des rechutes.

Le délai de survenue des rechutes dans chaque série est résumé dans le tableau III.

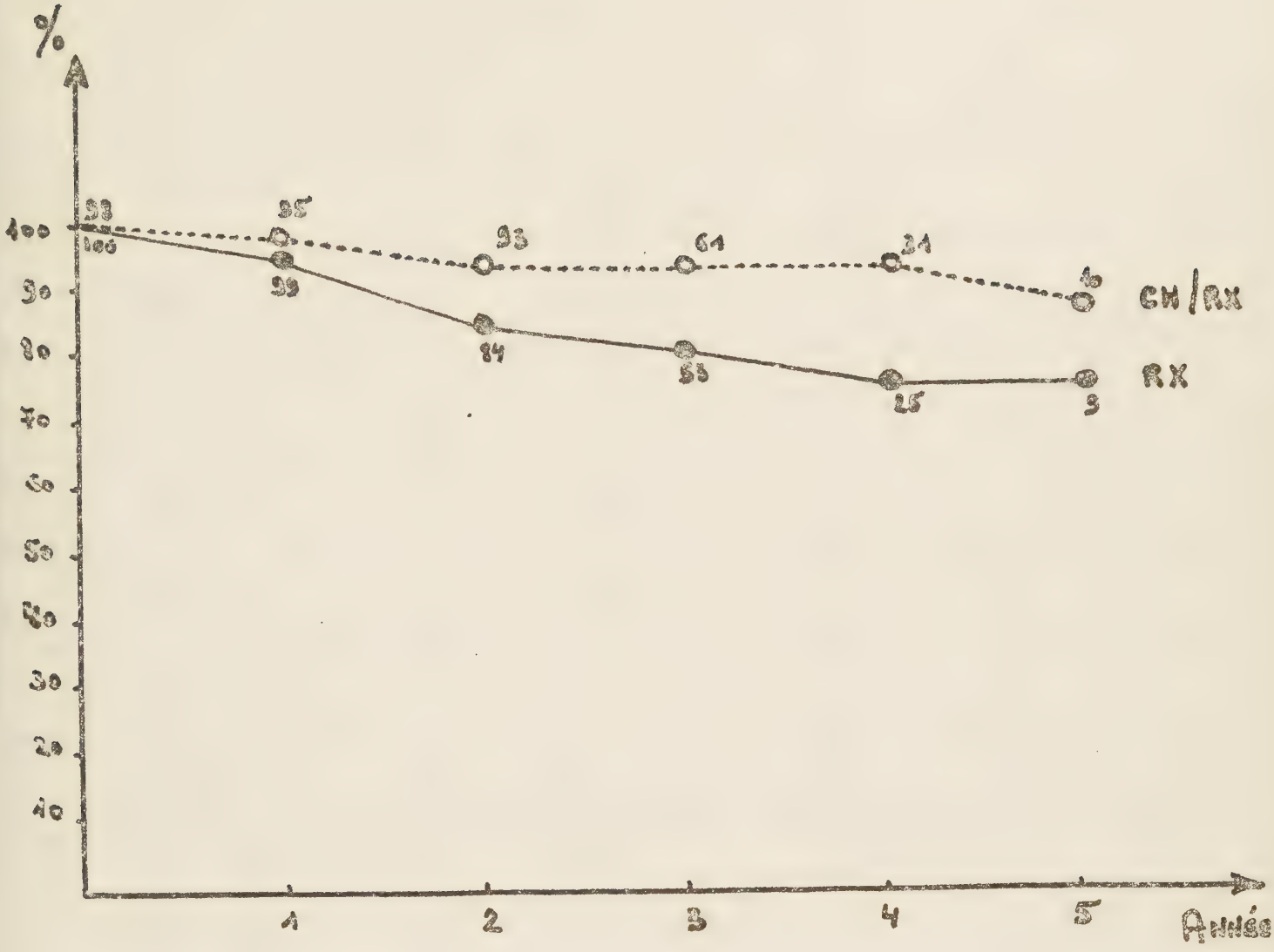


Fig. 4

SURVIE SANS RECHUTE.

| | RX | CH / RX |
|---|---|---|
| 3 mois | | |
| 6 mois | ●● | ● |
| 9 mois | ●●○○ | |
| 12 mois | ●○ | |
| 15 mois | ●○ | ●○○ |
| 18 mois | ●●● | |
| 21 mois | ●○ | ● |
| 24 mois | ○ | ○ |
| TOTAL | 16 | 6 |
| 30 mois | ● | |
| 34 mois | ● | |
| 42 mois | | ○ |
| 48 mois | ● | |
| 54 mois | | |
| 56 mois | | |
| 60 mois | | |
| TOTAL | 19 | 7 |

● $V_1$
○ $V_2$

TABLEAU III. — DÉLAI DE SURVENUE DES RECHUTES A DATER DE LA FIN DE LA RADIOTHÉRAPIE.

3 - Nature des rechutes.

La répartition de la nature des rechutes dans chaque série se trouve résumée dans le tableau IV.

4 - Etude des rechutes en fonction des divers paramètres pronostiques.

a) Sexe

La répartition des rechutes en fonction du sexe dans les deux séries montre que dans RX la population féminine est sensiblement le double de la population masculine alors que dans CH/RX les populations sont sensiblement équivalentes.

La différence est non significative.

| | RX | CH/RX |
|---|---|---|
| Masculin | 7/48 | 4/40 |
| Féminin | 12/52 | 3/58 |
| Total | 19/100 | 7/98 |

b) Age

La répartition des rechutes en fonction de l'âge dans les deux séries est la suivante :

| | 1-10 | 11-20 | 21-30 | 31-40 | 41-50 | 51-60 | + 60 | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| RX | | 6 | 7 | 5 | | | 1 | 19 |
| CH/RX | | 1 | 2 | 3 | | | 1 | 7 |

On note que les rechutes sont nettement plus nombreuses entre 10 et 40 ans qu'entre 40 et 60 ans. (Les résultats sont non significatifs).

| | RX (100) | CH/RX (98) |
|---|---|---|
| IN SITU | 5 | 1 |
| BORDURE DE CHAMP | 3 | 0 |
| CHAINE LOMBO-AORTIQUE $L_4$ - $L_5$ | 7 | 4 |
| VISCÉRAL | 3 | 1 |
| AUTRES SITES | 1 | 1 |
| | 19 | 7 |

TABLEAU IV. — NATURE DES RECHUTES A 5 ANS.

c) Stade d'extension et activité évolutive.

La répartition des rechutes en fonction du stade d'extension et de l'activité évolutive dans les deux séries est sensiblement identique .

| | RX | Rechute | CH/RX | Rechute |
|---|---|---|---|---|
| IAa | 29 | 2 | 25 | 1 |
| IAb | 9 | 2 | 13 | 0 |
| IIAa | 8 | 1 | 9 | 1 |
| IIBb | 23 | 8 | 19 | 3 |
| IBa | 2 | 0 | 1 | 0 |
| IIBa | 2 | 0 | 4 | 0 |
| IIAb | 17 | 3 | 15 | 1 |
| IBb | 10 | 3 | 12 | 1 |
| Total | 100 | 19 | 98 | 7 |

d) Types anatomo-pathologiques.

La répartition des rechutes en fonction des types anatomo-pathologiques dans les deux séries, sur un total de 146 lames (151 lames ont été vues au total ; on a exclu 5 lames qui se sont avérées inclassables), se fait de la manière suivante :

. 12 rechutes dans la série RX,

. 7 rechutes dans la série CH/RX.

| | RX | | | CH/RX | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lames revues | Echec | Rechute | Lames revues | Echec | Rechute |
| I | 3 | | 2 | 5 | 1 | |
| II (1) (2) | 5 | | | 3 | | |
| II (3) | 48 | 2 | 7 | 39 | | 6 |
| II (4) | 0 | | | 2 | 1 | 1 |
| III | 16 | 1 | 1 | 20 | 1 | |
| IV | 2 | | 2 | 3 | | |
| Lames inclassables | 2 | | | 3 | | |
| TOTAL des lames revues | 76 | | | 75 | | |
| Lésions vasculaires | 4 | | 3 | 3 | | 0 |

5) Devenir des malades après rechutes.

Les malades ayant rechuté ont été traités par chimiothérapie, certains ont reçu une irradiation complémentaire.

. Dans la série RX : Parmi les 19 rechutes, 11 ont été remis en rémission complète alors que,

. dans la série CH/RX : Parmi les 7 rechutes, aucun ne s'est remis en rémission complète.

| | Nombre de rechutes | RC | RIC | DECEDES |
|---|---|---|---|---|
| RX | 19 → | 11 → | 3 → | 6 |
| CH/RX | 7 → | 0 → | 5 → | 2 |

D - TOLERANCE.

L'association de deux thérapeutiques immuno-dépressives et aplasiantes pose un problème de tolérance générale et hématologique.

1/ Tolérance au traitement d'attaque.

a) Série RX

. Tolérance clinique :

Il n'y a pas de problème majeur sur le plan général, mais on a noté des complications cardio-pulmonaires post-radiothérapiques après irradiation de très volumineuses adénopathies médiastinales. En effet, trois malades de la série RX ont fait une péricardite à la suite d'un surdosage sur une masse médiastinale résiduelle ; l'un d'entre eux a fait en plus de sa péricardite un épanchement pleural et une fibrose pulmonaire et il est décédé. Ces incidents sont intervenus entre le douzième et le dix-huitième mois.

. Tolérance hématologique.:

Les critères suivants ont été retenus pour juger de la bonne ou de la mauvaise tolérance hématologique un mois après la fin de l'irradiation.

. Tolérance bonne : Hb $\geq$ 10 g/100 ml
ou GB $\geq$ 3.000 $mm^3$
ou Plaquettes $\geq$ 100.000/$mm^3$.

. Tolérance mauvaise : Hb $\leq$ 10 g/100 ml
ou GB $\leq$ 3.000/$mm^3$
ou Plaquettes $\leq$ 100.000/$mm^3$.

- Générale

La tolérance hématologique a été jugée selon les critères précités bonne dans 78 % des cas et mauvaise dans 22 % des cas.

| Série RX | Tolérance 1 mois post-RX |
|---|---|
| Mauvaise | 21 (22 %) |
| Bonne | 76 (78 %) |
| Non déterminé | 3 |
| | 100 |

- Retentissement de la radiothérapie sur les différentes lignées sanguines.

| | Hb en g/1oo ml | GB nb/$mm^3$ | PN | Plaquettes nb/$mm^3$ |
|---|---|---|---|---|
| Avant traitement | 13 | 9.500 | 75 % | 284.000 |
| 1 mois post.RX | 12,5 | 4.800 | 75 % | 198.000 |
| | $\leq$10g : 6 (6%)<br>$\geq$10g :88 (94%) | $\leq$3000:14(14%)<br>$\geq$3000:83(86%) | | $\leq$ 100.000 : 1 (1%)<br>$\geq$ 100.000 :92(99%) |

On note que le retentissement porte principalement sur les leucocytes et sur l'hémoglobine.

b) Série CH/RX

α) Chimiothérapie seule.

- Tolérance clinique.

La tolérance a été généralement bonne en dehors de troubles digestifs liés à la moutarde à l'azote et à la Procarbazine, et quelques signes neurologiques liés à la Vincristine.

La mauvaise tolérance clinique va souvent de pair avec la mauvaise tolérance hématologique.

La tolérance clinique générale a été jugée :

. bonne dans 73 % des cas,

. médiocre dans 14 % des cas,

. mauvaise dans 13 % des cas.

La chimiothérapie a dû être interrompue lors de la 2ème cure pour des raisons neurologiques chez 2 malades.

- Tolérance hématologique.

. Générale.

Toujours selon les mêmes critères, la tolérance hématologique aux 3 cures de M.O.P.P., jugée un mois après la fin de la 3ème cure, c'est-à-dire avant l'irradiation, a été mauvaise dans 45 % des cas et bonne dans 55 % des cas.

| Série CH/RX | Tolérance pré-radiothérapique |
|---|---|
| Mauvaise | 38 (45 %) |
| Bonne | 47 (55 %) |
| Non déterminé | 13 |
| | 98 |

. Retentissement de la chimiothérapie sur les différentes lignées sanguines.

| Hb en g/100 ml | GB nb/mm$^3$ | Plaquettes nb/mm$^3$ |
|---|---|---|
| ≤ 10 g : 17 (21 %) | ≤ 3.000 : 28 (33 %) | ≤ 100.000 : 10 (13 %) |
| ≥ 10 g : 65 (79 %) | ≥ 3.000 : 57 (67 %) | ≥ 100.000 : 68 (87 %) |

- Conséquence de la tolérance clinique et hématologique sur l'application du protocole.

Parmi les 98 malades de la série CH/RX, 92 ont eu les 3 cures de M.O.P.P. prévues le plus souvent à doses complètes.

Pour 6 d'entre eux la chimiothérapie a dû être interrompue après 2 cures.

Le délai entre le début de la chimiothérapie et le début de la radiothérapie avait été fixé de 14 à 17 semaines, les critères hématologiques pour débuter l'irradiation sont :

Hb $\geq$ 10 g/100 ml
et GB $\geq$ 3.000/mm$^3$
et plaquettes $\geq$ 100.000/mm$^3$.

Pour 13 % des malades, ce délai a dû être retardé au-delà de 18 semaines moyennant quoi, l'irradiation a été effectuée dans les conditions d'étalement voulues.

β) Chimiothérapie et radiothérapie.

- Tolérance clinique.

Dans l'ensemble, l'irradiation semble mieux tolérée après chimiothérapie chez les malades porteurs d'adénopathies volumineuses, en particulier médiastinales. Il est rare que l'on ait été conduit à faire un surdosage dans la mesure où la chimiothérapie a presque toujours entraîné une réduction très importante du volume tumoral avec disparition totale des adénopathies dans plus de la moitié des cas. Cependant, nous avons observé deux péricardites post-radiothérapiques chez des malades n'ayant pas reçu une dose supérieure à 4.000 rads sur le médiastin ; dans un cas, il s'agissait d'une péricardite précoce (2 mois après l'irradiation) qui a regressé lentement sous corticothérapie. Dans l'autre cas, il s'agissait d'une péricardite constrictive apparue 2 ans après irradiation prophylactique et qui a nécessité une péridectomie.

Ce pourcentage relativement élevé de péricardites tient probablement à la technique d'irradiation utilisée dans laquelle le péricarde antérieur reçoit une dose minimum de 4.000 à 5.000 rads.

- Tolérance hématologique.

. Générale.

Elle a été bonne dans 69 % des cas et mauvaise dans 31 % des cas.

| Série CH/RX | Tolérance : un mois post-RX |
|---|---|
| Mauvaise | 28 (31 %) |
| Bonne | 61 (69 %) |
| Non déterminé | 9 |
| | 98 |

. Retentissement de l'association chimiothérapie-radiothérapie sur les différentes lignées sanguines.

| | Hb en g/100 ml | GB en nb/mm$^3$ | PN | Plaquettes en nb/mm$^3$ |
|---|---|---|---|---|
| Avant traitement | 13 | 8.500 | 78 % | 300.000 |
| 1 mois post RX | 12,3 | 4.500 | 71 % | 154.000 |
| | ≤ 10g : 7(8%)<br>≥ 10g:79(92%) | ≤3000 :18(20%)<br>≥3000 :71(80%) | | ≤100.000 : 9(10%)<br>≥100.000 : 77(90%) |

c) Comparaison de la tolérance hématologique dans les deux séries.

Un mois après la fin de l'irradiation les données comparatives sont les suivantes :

- Tolérance hématologique générale.

| | Mauvaise | Bonne |
|---|---|---|
| RX | 21 (22 %) | 76 (78 %) |
| CH/RX | 28 (31 %) | 61 (69 %) |

$X^2 = 2,3$. La différence est non significative.

. Retentissement du traitement sur les différentes lignées sanguines.

| | Hb en g/100 ml | | GB nb/mm$^3$ | | Plaquettes nb/mm$^3$ | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ≤ 10 g | ≥ 10 g | ≤3.000 | ≥3.000 | ≤ 100.000 | ≥100.000 |
| RX | 6 (6 %) | 88 (94%) | 14(14%) | 83(86%) | 1 (1 %) | 92(99%) |
| CH/RX | 7 (8 %) | 79 (92%) | 18(20%) | 71(80%) | 9 (10%) | 77(90%) |
| | 13 | 167 | 32 | 154 | 10 | 169 |
| | $X^2$ = 0,21 NON SIGNIFICATIF | | $X^2$ = 1,1 NON SIGNIFICATIF | | $X^2$ = 7,47 SIGNIFICATIF A 1% | |

La tolérance hématologique apparaît identique dans les deux séries mis à part le retentissement sur le chiffre des plaquettes, qui est plus marqué dans la série CH/RX , la différence étant statistiquement significative.

## 2/ TOLERANCE AU TRAITEMENT D'ENTRETIEN

a) Modalité d'application du traitement dans les différentes séries.

. Dans la série $V_1$ en dehors des malades qui ont rechuté et ont été de ce fait soumis à d'autres traitements, le traitement par la Vincoblastine a dû être interrompu définitivement dans 7 cas ( 6 dans la série RX, 1 dans la série CH/RX), soit pour des raisons d'intolérance clinique (douleurs, accès fébrile lors des perfusions : 4 cas), soit pour d'autres raisons (négligence dans un cas, syndrome cérébelleux paranéoplasique dans l'autre).

Chez 3 malades ( 2 CH/RX, 1 RX), le traitement a été interrompu transitoirement pendant 6 à 12 mois.

. Dans la série $V_2$, deux malades (un CH/RX, un RX) ont interrompu tout traitement après quelques mois (un pour intolérance au Velbé, un par négligence). En ce qui concerne les réinductions, le tableau suivant montre que 50 % des malades environ seulement ont suivi le traitement suivant le protocole prévu avec une répartition sensiblement identique dans les deux séries.

| | RX $V_2$ | CH/RX $V_2$ |
|---|---|---|
| Aucune réinduction (oubli) | 10 | 6 |
| Réinduction bien suivie | 28 | 24 |
| Réinduction interrompue ou anormalement espacée (RI $\leq$ trois mois) | 13 | 16 |
| Nombre de malades tirés | 51 | 46 |

Parmi les malades dont les réinductions ont été effectuées, un tiers environ des malades dans chaque série ($V_1$ : 32 %, $V_2$ : 37 %) a reçu un traitement incomplet (réinduction interrompue ou anormalement espacée).

Les incidents de type cytopénique ont été un peu plus importants dans la série CH/RX et c'est dans cette série qu'ont été observé au décours de réinductions des accidents infectieux graves (une pneumopathie, de la rougeole mortelle et une pneumonie).

b) Tolérance hématologique.

L'étude statistique a porté sur l'ensemble des malades que le traitement d'entretien ait été suivi ou non. Elle s'étend sur les 54 mois qui suivent le début du traitement d'entretien.. Ces 54 mois ont été divisés en période de 5 mois.

Le tableau V montre l'état hématologique des malades dans la série $V_1$ et $V_2$ en fonction du traitement d'attaque radiothérapie ou chimiothérapie-radiothérapie.

| | Post RX | | 6 mois | | 12 mois | | 18 mois | | 24 mois | | 30 mois | | 36 mois | | 42 mois | | 48 mois | | 54 mois | | Discussion entre RX et CH/RX |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 à 3 m. | | 4 à 9 m. | | 10 à 15 m. | | 16 à 21 m. | | 22 à 27 m. | | 28 à 33 m. | | 34 à 39 m. | | 40 à 45 m. | | 46 à 51 m. | | 52 à 57 m. | | |
| | RX | CH | RX | CH | RX | CH | RX | CH | RX | CH | RX | CH | RX | CH | RX | CH | RX | CH | RX | CH | |
| **$V_1$** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hb | 12,3 | 12,6 | 13,3 | 13 | 13,5 | 12,9 | 13 | 12,7 | 13,6 | 13,3 | 13,3 | 14,4 | 13,4 | 14,3 | 13,3 | 14,4 | 13,3 | 13,5 | 13,3 | 13,5 | N.S |
| G.B | 46,6 | 41,25 | 49,6 | 46,2 | 48,6 | 42,8 | 43,1 | 46,5 | 53 | 44 | 48 | 48,5 | 54,6 | 53 | 51 | 56,5 | 69 | 48,5 | 69 | 48,5 | N.S |
| P.N | 72 | 70 | 73 | 68,5 | 71,4 | 71 | 69 | 69 | 73 | 73 | 76 | 71 | 73 | 68 | 65 | 72 | 82 | 76 | 82 | 76 | N.S |
| Plaq. | 204 | 193 | 219 | 203 | 225 | 211 | 220 | 212 | 216 | 208 | 220 | 204 | 240 | 183 | 221 | 224 | 207 | 210 | 204 | 210 | N.S |
| **$V_2$** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hb | 12,9 | 12,6 | 13 | 13 | 13,4 | 12,9 | 12,9 | 13,3 | 13,2 | 13,3 | 12,8 | 13,2 | 12,7 | 13,6 | 13,2 | 13 | 14,4 | 14,2 | 13,5 | 14 | N.S |
| G.B | 43,3 | 40 | 43 | 41 | 46 | 38 | 41 | 40 | 45 | 43 | 44,3 | 44,4 | 45 | 46 | 50 | 43 | 53 | 54,3 | 42,3 | 50 | N.S |
| P.N | 72,25 | 69,4 | 71,45 | 66,5 | 73,1 S à 5% | 56,9 | 71 | 69 | 69 | 69 | 73,4 | 69 | 70 | 71 | 70 | 76 | 70,6 | 71 | 69 | 71 | S à 1% |
| Plaq. | 188,5 | 203 | 220 | 192,5 | 216 | 195 | 234 S à 2,5% | 184 | 225 | 225 | 183 | 201 | 189,7 | 183 | 202 | 182 | 160 | 160 | 143 | 183 | S à 1% |

TABLEAU V. — ÉTAT HÉMATOLOGIQUE DES MALADES DES SÉRIES $V_1$ ET $V_2$ EN FONCTION DU TRAITEMENT D'ATTAQUE RX OU CH/RX

. Dans la série $V_1$, il n'apparaît pas de différence significative tout au long de la période étudiée que les malades aient ou non reçu une chimiothérapie avant l'irradiation.

. Dans la série $V_2$, le calcul global entre RX et CH/RX sur les 54 mois étudiés, montre une différence significative à 1 % pour les polynucléaires et les plaquettes mais non pour les globules blancs et l'hémoglobine.

Dans le calcul par période la différence est significative entre le 10ème et le 15ème mois pour les polynucléaires (5%) et entre le 16ème et le 21ème mois pour les plaquettes (2,5 %).

Le tableau VI montre l'état hématologique des malades dans les séries radiothérapie et chimiothérapie-radiothérapie en fonction du traitement d'entretien $V_1$ et $V_2$.

. Dans la série RX, il n'apparaît pas de différence significative entre $V_1$ et $V_2$ tout au long de la période étudiée.

. Dans la série CH/RX, le calcul global entre $V_1$ et $V_2$ montre une différence significative sur les leucocytes (1 %) et les polynucléaires (5%) et non sur l'hémoglobine et les plaquettes.

Dans le calcul par période la différence est significative à 5 % pour l'hémoglobine entre le 28ème et le 33ème mois, il n'y a pas de différence significative pour les plaquettes.

| | Post RX | | 6 mois | | 12 mois | | 18 mois | | 24 mois | | 30 mois | | 36 mois | | 42 mois | | 48 mois | | 54 mois | | Globalement entre $V_1$ et $V_2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 à 3m. | | 4 à 9 m. | | 10 à 15m. | | 16 à 21m. | | 22 à 27m. | | 28 à 33m. | | 34 à 39m. | | 40 à 45m. | | 46 à 51m. | | 52 à 57m. | | |
| | $V_1$ | $V_2$ | $V_1$ | $V_2$ | $V_1$ | $V_2$ | $V_1$ | $V_2$ | $V_1$ | $V_2$ | $V_1$ | $V_2$ | $V_1$ | $V_2$ | $V_1$ | $V_2$ | $V_1$ | $V_2$ | $V_1$ | $V_2$ | |
| RX | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hb | 12,3 | 12,9 | 13,3 | 13,1 | 13,5 | 13,4 | 13 | 12,9 | 13,6 | 13,2 | 13,9 | 12,8 | 13,5 | 13,3 | 13,3 | 13,2 | 13,7 | 14,4 | 13,3 | 13,5 | N.S |
| G.B | 46,5 | 48 | 48 | 43 | 48,6 | 46 | 43 | 41 | 55 | 45 | 48 | 44 | 55 | 45 | 51 | 50 | 48 | 53 | 69 | 42 | N.S |
| P.N | 72 | 72,5 | 73 | 71 | 71 | 73 | 69 | 71 | 73 | 69 | 76 | 72 | 73 | 70 | 65 | 70 | 69 | 71 | 82 | 89 | N.S |
| Plaq. | 204 | 229 | 219 | 220 | 225 | 215 | 230 | 224 | 216 | 215 | 220 | 223 | 240 | 200 | 221 | 202 | 208 | 160 | 206 | 143 | N.S |
| CH/RX | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hb | 12,6 | 12,6 | 13 | 12,9 | 13 | 13 | 13,7 | 13,3 | 13,3 | 13,3 | 14 Si | 13 S% | 14 | 13,6 | 14 | 13 | 15 | 14 | — | — | N.S |
| G.B | 41 | 40 | 46 | 41 | 43 | 38 | 46 | 40 | 47 | 43 | 48 | 44 | 53 | 46 | 56 | 43 | 57 | 55 | — | — | S à 1% |
| P.N | 70 | 67 | 68 | 64 | 71 | 67 | 69 | 69 | 73 | 69 | 71 | 67 | 68 | 71 | 71 | 64 | 73 | 71 | — | — | S à 5% |
| Plaq. | 193 | 203 | 203 | 192 | 211 | 195 | 212 | 184 | 208 | 215 | 207 | 201 | 187 | 198 | 227 | 182 | 201 | 166 | — | — | N.S |

TABLEAU VI. — ÉTAT HÉMATOLOGIQUE DES MALADES DES SÉRIES RX ET CH/RX EN FONCTION DU TRAITEMENT D'ENTRETIEN $V_1$ OU $V_2$.

# D I S C U S S I O N

--oOo--

## I - CRITIQUE ET JUSTIFICATION DE L'ESSAI

- Une des grandes critiques que l'on puisse opposer à cet essai est l'absence de laparotomie exploratrice systématique, compte tenu de la fréquence de l'atteinte splénique non décelable par d'autres méthodes dans les formes apparemment localisées I et II de la maladie qui fait l'objet de notre étude (44).

Il est certain que l'intérêt de la splénectomie systématique avant tout traitement n'est pas discutable dans la détermination du stade exact de la maladie et par suite la décision thérapeutique.

Cependant en tant qu'acte thérapeutique la splénectomie elle-même n'est logique que si l'on admet comme KAPLAN une extension de la maladie à la rate par voie lymphatique rétrograde (15, 17), en effet dans l'hypothèse d'une atteinte splénique par voie sanguine comme nous le pensons (31, 32, 33), la splénectomie permet certes d'enlever un foyer tumoral, mais ce foyer n'est que le témoin d'une atteinte plus diffuse de la maladie qui justifie l'adjonction d'une chimiothérapie à l'irradiation. Le problème est alors de savoir si la chimiothérapie qui a pour but d'agir sur les foyers à distance est capable de stériliser la rate. Dans ce cas, elle pourrait permettre d'éviter une splénectomie systématique dont les conséquences immunologiques à long terme ne sont peut être pas négligeables, à condition bien entendu de l'employer chez tous les malades puisqu'il n'est pas possible de déceler quels sont ceux dont la rate est atteinte au début de la maladie.

C'est dans cette intention que nous n'avons pas voulu introduire la laparotomie exploratrice systématique dans notre essai, préférant d'abord tester l'hypothèse d'une activité de la chimiothérapie sur une éventuelle diffusion de la maladie à partir de la rate.

- Les formes apparemment localisées I et II constituent théoriquement une bonne indication, car au stade précoce de la maladie, en dehors de foyers ganglionnaires initiaux, les foyers à distance ont de grandes chances d'être microscopiques, bien vascularisés, et aisément accessibles aux chimiothérapies antimitotiques.

- L'absence de certitude de la supériorité de l'association chimiothérapie - radiothérapie sur la seule radiothérapie justifie la constitution de 2 séries randomisées, avec et sans chimiothérapie dans le traitement d'attaque. De plus nous avons voulu comparer les effets de 2 types de chimiothérapie d'entretien avec et sans réinductions sur la prévention des rechutes. En réalité,les 2 séries ne sont pas tout à fait comparables en ce qui concerne le traitement dans la mesure où un essai réellement comparatif sur le traitement d'éventuelles localisations spléniques aurait dû comporter dans la série RX une radiothérapie lombaire et splénique.

## II - CRITIQUE DE LA REALISATION DE L'ESSAI

- La réalisation de l'essai du point de vue méthodologique est satisfaisante avec une répartition équilibrée dans les différentes séries. L'analyse statistique des différents paramètres (sexe, âge, stades d'extension, signes d'activité clinico-biologiques et types histologiques) dans chaque série montrent que celles-ci sont équilibrées, les différences n'étant pas significatives.

- La réalisation du traitement d'attaque a été satisfaisante :

Les conditions de l'irradiation fixées par le protocole ont été respectées dans les 2 séries mais dans la série CH/RX, le délai entre la fin de la chimiothérapie et le début de la radiothérapie fixé de 14 à 17 semaines a été retardé au delà de 18 semaines pour 13 % des malades.

- On note quelques difficultés dans le traitement d'entretien concernant essentiellement la réinduction de la série $V_2$, en effet 50 % des malades seulement ont suivi le traitement suivant le protocole prévu. Les raisons étant d'une part des difficultés de tolérance hématologique un peu plus importantes dans la série CH/RX que dans la série RX mais également des raisons psychologiques ou de négligence.

## III - ANALYSE CRITIQUE DES RESULTATS

### A - TRAITEMENT D'ATTAQUE

- En ce qui concerne les résultats, on note une différence non significative entre chaque série pour le taux de rémission complète.

En effet dans la série RX on note 75 cas sur 100 de rémissions complètes (75 %) et dans la série CH/RX : 80 cas sur 98 (81 %). Les échecs portant sur 8 malades se répartissent identiquement dans les 2 séries, 4 d'entre eux ayant un type histologique défavorable.

Il est intéressant de noter que parmi les malades en rémissions incomplètes au décours du traitement d'attaque, certains se sont mis en rémissions complètes dans les 6 mois qui ont suivi la fin du traitement d'attaque portant au total le taux de rémissions complètes à 94 % dans la série CH/RX et à 89 % dans la série RX.

On peut se demander si cette différence entre l'état 1 mois et 6 mois après la fin de l'irradiation est liée au traitement par le Velbé ® mensuel, ou pour certains malades à la disparition d'anomalies biologiques isolées, peut-être liées à la proximité du traitement d'attaque.

- En ce qui concerne la tolérance du traitement d'attaque, on remarque les faits suivants :

. Dans la série RX : la tolérance clinique n'a pas posé de problème majeur, mis à part 3 malades qui ont fait une péricardite post-radiothérapique, à la suite d'un surdosage sur une masse médiastinale antérieure résiduelle.

Quant à la tolérance hématologique, celle-ci a été jugée bonne dans 78 % des cas, 22 % des malades ont eu une pancytopénie le plus souvent modérée sans retentissement clinique grave.

. Dans la série CH/RX : La tolérance clinique à la 1ère phase de la chimiothérapie a été bonne en dehors de troubles digestifs habituels. 2 malades ont dû interrompre la chimiothérapie pour des troubles neurologiques sévères.

La tolérance hématologique a été jugée satisfaisante. Sur les 98 malades de cette série, 6 d'entre eux seulement n'ont pu avoir plus de 2 cures.

- Dans l'association chimiothérapie - radiothérapie, un des avantages sur le plan clinique nous a paru une meilleure tolérance à l'irradiation chez les malades ayant de grosses masses tumorales, en particulier au niveau du médiastin. Néanmoins 2 malades ont fait une péricardite post-radiothérapique dont un après irradiation prophylactique de 3000 rads, mais 2/3 de la dose avaient été administrés par le champ antérieur selon le protocole prévu.

La tolérance hématologique à l'association CH/RX a été jugée satisfaisante, néanmoins 1 mois après la fin de l'irradiation il n'apparaît pas de différence significative sur les différentes lignées sanguines entre les 2 séries RX et CH/RX sauf pour les plaquettes. Il est possible que le traitement d'entretien fasse apparaître à distance une différence dans la tolérance hématologique entre les 4 séries : RX $V_1$, RX $V_2$, CH/RX $V_1$, CH/RX $V_2$, mais nous manquons actuellement de recul pour une étude statistique valable.

B - RESULTATS A DISTANCE

a) On note sur l'ensemble des malades (198) ayant un recul de 2 ans minimum et 5 ans 1/2 maximum un taux de survie global identique dans les 2 séries

avec { la survie brute à 2 ans de 95 %
{ la survie actuarielle à 5 ans de 90 %

Il est à noter que parmi les 18 malades décédés :
- 4 sont décédés sans rechute (CH/RX : 3)
(RX : 1)
accidentellement ou d'affections intercurrentes.

b) S'il n'apparaît pas de différences entre les 2 séries en terme de survie, il existe une différence significative dans la survenue des rechutes.

- Avant le 9ème mois qui suit la fin de l'irradiation, le traitement d'entretien est identique dans les 2 séries RX et CH/RX et l'on constate 6 rechutes dans la série RX et 1 rechute dans la série CH/RX.

- Au delà du 9ème mois, les 2 séries du traitement d'entretien interfèrent avec celles du traitement d'attaque, ce qui rend l'analyse plus difficile vu la constitution de 4 séries : RX $V_1$, RX $V_2$, CH/RX $V_1$, CH/RX $V_2$, et le petit effectif des malades ayant un recul suffisant pour l'analyse dans chacune des séries. Que l'on considère l'analyse brute à 2 ans ou l'analyse actuarielle à 5 ans, l'incidence des rechutes est significativement plus élevée dans la série RX que dans la série CH/RX ($p \leq 0,05$ à 2 ans et $p \leq 0,01$ à 5 ans).

Il est à noter un nombre plus élevé de rechutes dans la série $V_1$ (17) que dans la série $V_2$ (9). La différence entre $V_1$ et $V_2$ étant plus nette dans la série RX ($V_1$ : 13)
($V_2$ : 6)
que dans la série CH/RX ($V_1$ : 4)
($V_2$ : 3).

Cette différence si elle se confirme tendrait à prouver l'utilité des réinductions dans le traitement d'entretien, en particulier chez des malades qui n'ont pas reçu de chimiothérapie associée à l'irradiation lors du traitement d'attaque.

c) L'étude des rechutes en fonction des divers paramètres pronostiques fait apparaître 2 éléments péjoratifs dans l'incidence des rechutes chez les malades de la série RX.

- d'une part l'incidence des rechutes est particulièrement élevée chez les malades ayant des signes d'activités évolutives, cliniques et biologiques. En effet, 50 % de rechutes concernent les stades I et II Bb, et pour les malades de ces stades, les rechutes sont observées dans un cas sur 3 dans la série recevant de la chimiothérapie initiale.

- d'autre part, l'existence de lésions vasculaires quel que soit le type histologique accroît le risque de rechute puisque 3 malades sur 4 ayant des lésions vasculaires ont rechuté. La chimiothérapie devrait limiter le risque de l'extension extra-ganglionnaire qui est particulièrement élevée dans ces formes. Remarquons qu'aucune rechute n'a été observée jusqu'à présent chez les 3 malades de la série CH/RX ayant des lésions vasculaires histologiques.

d) On peut se demander dans quelle mesure la chimiothérapie intervient dans le délai de survenue des rechutes. Avant le 12ème mois, 1 seule rechute est observée dans la série CH/RX contre 6 dans la série RX. Au delà du 12ème mois, il ne semble pas jusqu'à présent que la chimiothérapie retarde l'apparition des rechutes.

e) L'étude de la nature des rechutes fait apparaître 2 faits intéressants :

- d'une part l'existence d'un nombre plus élevé de rechutes en territoire irradié et en bordure de champ dans la série RX, ce qui laisse suggérer un effet bénéfique de la chimiothérapie associée à l'irradiation.

- d'autre part l'existence de rechutes lombo-aortiques dans les 2 séries suggère que la chimiothérapie utilisée n'est pas suffisante pour prévenir des rechutes en territoire non irradié, qui dans le cas présent sont probablement à point de départ splénique, compte tenu des constatations effectuées dans des séries antérieures de malades lors des laparotomies avec splénectomie (44), chez 2 malades qui ont été splénectomisés au moment d'une rechute lombo-aortique, il existait une atteinte splénique.

Il est vraisemblable qu'en cas de rechute lombo-aortique, l'atteinte de la rate était présente dès le début de la maladie.

f) Un autre point important concerne le devenir des malades après rechute.

Ces malades ont été traités par chimiothérapie associée dans la plupart des cas à une irradiation complémentaire. Aucune rémission complète n'a été obtenue chez les 7 malades de la série CH/RX alors que 11 malades sur 19 (50 %) de la série RX qui n'avaient donc pas reçu de la chimiothérapie lors du traitement d'attaque ont été remis en rémission complète.

Le problème est alors de savoir si l'espoir de survie de ce groupe de malades remis en rémission complète après rechute rejoint celui des malades qui n'ont pas rechuté.

## IV - COMPARAISON DE CET ESSAI AVEC D'AUTRES ESSAIS CONTEMPORAINS D'ASSOCIATION CHIMIOTHERAPIE-RADIOTHERAPIE DANS LES FORMES LOCALISEES DE LA MALADIE DE HODGKIN.

En ce qui concerne les données de la littérature, plusieurs essais d'association ont été faits dans des stades localisés de la maladie, mais jusqu'à une période relativement récente la chimiothérapie n'était pas très intense et il ne s'agissait pas d'essais randomisés en dehors de celui de THOMPSON-HANCOK ce qui n'a permis aucune conclusion valable (9, 18, 19, 22, 34, 36, 37).

A notre connaissance 2 essais randomisés d'association chimiothérapie-radiothérapie ont été publiés :

1) L'essai du groupe E.O.R.T.C. porte sur 296 malades recrutés entre 1964 et 1970 (24, 38, 41, 42).

Ces malades classés stades I et II sans splénectomie initiale (classification de Paris Rye) ont été traités par radiothérapie élargie sus ou sous-diaphragmatique selon la topographie de l'atteinte ganglionnaire initiale.

Après l'irradiation, les malades ont été randomisés en 2 groupes :

- l'un sans traitement d'entretien
- l'autre recevant le traitement d'entretien par vincaleucoblastine hebdomadaire pendant 2 ans.

Les résultats préliminaires publiés en 1972 (41) montrent les faits suivants :

a) L'incidence des rechutes en territoires irradiés est la même dans les deux groupes.

b) La fréquence des rechutes en territoires non irradiés est plus grande dans le groupe ne recevant pas de chimiothérapie. Il ne semble pas qu'il s'agisse uniquement d'un retard dans l'apparition des rechutes puisque, alors que la chimiothérapie n'a duré que 2 ans, la différence est encore significative 7 ans après la fin de la radiothérapie, soit 5 ans après la fin de la chimiothérapie.

c) Les avantages de la chimiothérapie sont surtout nets pour les malades dont le pronostic est le moins favorable : sujets de plus de 30 ans, de sexe masculin et dont le type histologique est défavorable (stade III et IV).

2) Les essais de l'école de KAPLAN débutés en 1968 et actuellement en cours portent sur des malades stades IA à IIIB. Ces malades ont été inclus dans 6 essais randomisés selon le stade d'extension défini par un bilan comportant une laparotomie exploratrice avec splénectomie (2, 6, 27).

Dans chacun des essais, les malades ont été répartis en 2 groupes :

- l'un traité par la seule irradiation
- l'autre recevant une chimiothérapie complémentaire par 6 cures de M.O.P.P. après l'irradiation (43).

Les résultats publiés en 1975 concernant 213 malades montrent que l'adjonction de chimiothérapie à l'irradiation ne modifie pas de façon significative le taux de survie global dans les 2 groupes qui sont respectivement à 5 ans de 92 % avec chimiothérapie et 88 % sans chimiothérapie. Par contre il existe une différence significative dans le taux de survie sans rechute en faveur du groupe recevant la chimiothérapie ($p = 0,002$).

Ces résultats concernant la survie et l'incidence des rechutes vont dans le même sens que les constatations effectuées dans notre essai.

Il est important de noter qu'en dépit d'un classement topographique théoriquement satisfaisant, puisque tous les malades ont eu une laparotomie avec splénectomie lors du bilan initial de l'extension ; on observe une différence significative dans l'incidence des rechutes entre les groupes avec ou sans chimiothérapie pour les stades I et II A qui sont théoriquement des vraies formes localisées (la différence est moins significative pour les stades I et IIB).

Il serait particulièrement intéressant de savoir quelle est la topographie de ces rechutes en particulier si elles se font préférentiellement dans des territoires ganglionnaires non irradiés, ou dans les territoires viscéraux. S'il existe une dissémination hématogène responsable de rechutes viscérales malgré l'absence d'atteinte splénique, l'indication d'une chimiothérapie associée à la radiothérapie reste à envisager même dans les formes localisées de la maladie y compris peut-être en l'absence de signes d'activité évolutive.

## V - CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Cet essai thérapeutique d'association chimiothérapie-radiothérapie sur les formes apparemment localisées I et II de la maladie de HODGKIN a été satisfaisant sur le plan technique.

Si son intérêt peut paraître actuellement limité, il nous a apporté les enseignements suivants :

1) L'association d'une forte chimiothérapie à la radiothérapie lors du traitement d'attaque est possible à condition d'observer un délai suffisant de 4 à 6 semaines entre la fin de la chimiothérapie et le début de l'irradiation.

2) La chimiothérapie initiale, outre son intérêt s'il existe une dissémination hématogène précoce présente un avantage local, en réduisant le risque de rechutes en territoires irradiés et en bordure de champ.

3) La chimiothérapie utilisée dans cet essai diminue la fréquence des rechutes en territoires non irradiés, mais la persistance d'un pourcentage notable de rechutes lombo-aortiques laisse à penser qu'elle est insuffisance à stériliser les localisations spléniques, point de départ probable de ces rechutes.

Le problème est alors de savoir si une chimiothérapie plus intense administrée précocement, compte tenu de la fréquence de l'atteinte splénique au début de la maladie, serait capable de stériliser la rate et d'éviter une splénectomie systématique.

C'est dans cette intention que nous avons entrepris de vérifier l'effet d'une forte chimiothérapie sur la rate en comparant le pourcentage d'atteintes spléniques avant traitement et le pourcentage d'atteintes spléniques après 6 mois de polychimiothérapie type M.O.P.P..

Ce travail fait l'objet d'un essai randomisé débuté en avril 1972 et actuellement en cours dans lequel des malades stades IB, IIA, IIB, IIIA et IIIB sont répartis au hasard entre 2 séries :

- $S_1$ : splénectomie d'emblée suivie de chimiothérapie, type M.O.P.P..
- $S_2$ : chimiothérapie type M.O.P.P. suivi de splénectomie, les 2 séries étant soumises ultérieurement à des irradiations d'étendue variable.

Cet essai permettra peut être de mieux définir les indications de la splénectomie s'il s'avère comme l: suggère déjà les résultats préliminaires qu'il est possible de dépister les sujets qui présentent des lésions sous-diaphragmatiques après chimiothérapie grâce à l'existence de symptômes cliniques et biologiques, alors qu'il n'existe initialement aucun critère valable à l'échelon individuel pour faire le diagnostic d'atteinte splénique avant la splénectomie.

# C O N C L U S I O N

--oOo--

L'essai thérapeutique qui fait l'objet de ce travail est destiné à tester l'intérêt d'une forte chimiothérapie associée à la radiothérapie dans les formes localisées de la maladie de HODGKIN.

Il porte sur 198 malades recrutés entre Janvier 1969 et Avril 1972 et classés dans les stades I ou II de la classification de Paris-Rye.

Ces malades ont été répartis par tirage au sort en 2 séries : l'une sans chimiothérapie : RX et l'autre avec chimiothérapie avant l'irradiation : CH/RX pour le traitement d'attaque et 2 nouvelles séries avec et sans réinductions pour le traitement d'entretien.

Le recul minimum n'étant que de 2 ans pour l'ensemble des malades, on ne peut encore juger des résultats à long terme et de l'intérêt des réinductions dans le traitement d'entretien, mais il a été possible d'analyser l'efficacité du traitement d'attaque, l'incidence des divers paramètres sur le pronostic et la tolérance à l'association.

- Le pourcentage de rémissions complètes est de 89 % chez les malades traités par la seule radiothérapie lors du traitement d'attaque et de 94 % chez les malades recevant une chimiothérapie avant l'irradiation.

- Le pourcentage d'échecs est identique dans les 2 séries (8 %).

- Le taux de survie global est identique dans les 2 séries : 95 % à 2 ans (survie brute) ; 93 % à 5 ans (survie actuarielle). Par contre, l'incidence des rechutes est significativement plus élevée dans la série RX que dans la série CH/RX. A 5 ans, le taux de survie sans rechute est de 78 % dans la série RX et 89 % dans la série CH/RX ($p \leq 0{,}01$).

- Les rechutes lombo-aortiques, témoin probable d'une atteinte splénique initiale méconnue, sont observées dans les 2 séries, mais plus souvent dans la série RX. Les rechutes en territoire irradié et en bordure de champ ne sont pratiquement observées que dans la série RX.

- L'évolution des rechutes après traitement par chimiothérapie associée à une irradiation complémentaire semble plus favorable chez les malades qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie avant la radiothérapie lors du traitement initial de la maladie.

- L'étude des rechutes en fonction des divers paramètres pronostiques fait apparaître l'influence péjorative des signes d'activités évolutives, cliniques, et biologiques et des atteintes vasculaires dans les lésions histologiques.

- La tolérance a été généralement bonne. On doit cependant remarquer que pour un petit pourcentage de malades la chimiothérapie initiale a entraîné un retard de plus de 6 semaines dans le début de l'irradiation et que les seuls incidents infectieux graves ont été observés dans la série soumise à la chimiothérapie la plus intense.

En définitive, il se dégage de cet essai un avantage de la chimiothérapie associée à l'irradiation sur la prévention des rechutes, mais la persistance d'un pourcentage notable de rechutes lombo-aortiques dans la série CH/RX laisse à penser que la chimiothérapie utilisée a été insuffisante pour stériliser les lésions spléniques, point de départ probable de ces rechutes. Le problème est alors de savoir si une chimiothérapie plus intense serait capable de stériliser les localisations spléniques que l'on sait fréquentes au début de la maladie même dans des formes apparemment localisées, auquel cas elle permettrait peut-être d'éviter la splénectomie systématique.

---

# B I B L I O G R A P H I E


I - AMERICAN CANCER SOCIETY AND NATIONAL CANCER INSTITUTE.
Obstacles to the control of Hodgkin's disease. A symposium Rye, september 13-15, 1965
Cancer Res., 26, (Part.1), 1045-1312 (1966)

2 - AMERICAN CANCER SOCIETY AND NATIONAL CANCER INSTITUTE.
Staging in Hodgkin's disease. A symposium Ann Arbor, april 26-28 1971
Cancer Res., 31, 1707-1870 (1971)

3 - BAGSHAW, M.A., KAPLAN, H.S., ROSENBERG, S.A.
Extended-field radiation therapy in Hodgkin's disease. A progress report.
Radiol. Clin. N. Amer., 6, 63-70 (1968)

4 - BERNARD, J., BOIRON, M., GOGUEL, A., JACQUILLAT, Cl., TANZER, J. and WEIL, M.
Traitement de la maladie de Hodgkin par une polychimiothérapie associant moutarde à l'azote, Vincristine, Methyl-Hydrazine et Prednisone.
Presse médicale, 75, 2647-2649 (1967)

5 - BOIRON, M., TEILLET, Fr., DANA, M., JACQUILLAT, Cl. et BERNARD, J.
Combined radiotherapy and chemotherapy in human lymphomas.
Proceed. XIII th Congress Hemat., Munich, 2-6 Août 1970, 89 (1970)

6 - CARBONE, P.P., KAPLAN, H.S., MUSSHOFF, K. SMITHERS and TUBIANA, M.
Report of the commitee on Hodgkin's disease staging classification.
Cancer Res., 31, 1860-1861 (1971)

7 - CHELLOUL, N., BURKE, J., MOTTERAM, R., LECAPON, J. and RAPPAPORT, H.
HLA antigens and Hodgkin's disease (ii). Report on the histological analysis. Histocompatibility testing, 769-771.
Copenhagen, Munksgaard publishers, 1972

8 - CONGDON, C.C.
The destructive effect of radiation on lymphatic tissue.
Cancer Res., 26, 1211-1220 (1966)

9 - COOK, J.C., KROBBENHOFT, K.L. and LEUCUTIA, T.
Combined radiation and nitrogen mustard therapy in Hodgkin's disease as compared with radiation therapy alone.
Amer. J. Roentgenol., 32, 651 (1959)

10 - DESPREZ-CURELY, J.P., BISMUTH, V., LAUGIER, A.
L'exploration radiologique des ganglions ilio-lombaires par lymphographie
Nouv. Rev. Fr. Hemat., 2, 91-112 (1962)

11 - DESPREZ-CURELY, J.P., BISMUTH, V. et PETITBON, P.
Valeur des "aspects limites" en lymphographie. Etude du devenir de ces aspects lymphographiques dans la maladie de Hodgkin.
Actual. Hemat., V, 33-39 (1971)

12 - EASSON, E.C. and RUSSEL, M.H.
The cure of Hodgkin's disease.
Brit. Med. J., n° 5347, 1704-1705 (1963)

13 - FRIEDMAN, M., PEARLMAN, A.W. and TURGEON, L.
Hodgkin's disease. Tumor lethal dose and iso-effect recovery curve.
Amer. J. Roentg., 99, 843-850 (1967)

14 - GILBERT, R.
Radiotherapy in Hodgkin's disease (malignant lymphomas) anatomic and clinical foundations governing principles, results.
Amer. J. Roentgenol., 41, 198-241 (1939)

15 - KAPLAN, H.S.
Contignity and progression in Hodgkin's disease.
Cancer Res., 31, 1811-1813 (1971)

16 - KAPLAN, H.S.
Evidence for a tumoricidal dose level in the radiotherapy of Hodgkin's disease.
Cancer Res, 26, 1221-1224 (1966)

17 - KAPLAN, H.S.
On the natural history treatment and prognosis of Hodgkin's disease
Harvey lectures, serie 64, 215-259. New-York, Acad. Press, 1970

18 - KARNOFSKY, D.A., MILLER, D.G. and PHILLIPS, R.S.
Role of chemotherapy in the management of early Hodgkin's disease.
Amer. J. Roentgenol., 90, 968 (1963)

19 - LINKE, A.
Die Behaudlung der Hemoblastosen und malignen Tumoren mit triethylenimi--nobenrochinon.
Dtsch. Med. Wschr., 85, 1928 (1960)

20 - LUKES, R.J. and BUTLER, J.
The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease.
Cancer Res., 26, 1063-1081 (1966)

21 - LUKES, R.J., CRAVER, L.M., HALL, T.C., RAPPAPORT, M. and RUBEN, P.
Report of the nomenclature committee(Rye symposium)
Cancer Res., 26, 11-13, (1966)

22 - PATERSON, F.
Evaluation of chemotherapeutic compounds in the reticulose.
Brit. J. Cancer, 12, 332 (1958)

23 - PETERS, M.V. and MIDDLEMISS, K.C.M.
A study of Hodgkin's disease treated by irradiation.
Amer. J. Roentgenol., 79, 114-121 (1958)

24 - RADIOTHERAPY - CHEMOTHERAPY GROUP of E.O.R.T.C.
A randomized study of irradiation and vinblastine in stages I and II of hodgkin's disease. Preliminary results.
Europ. J. Cancer, 8, 353 (1972)

25 - RAPPAPORT, H., STRUM, J.B.,
Vascular invasion in Hodgkin's disease. Ist incidence and relationship to the spread of disease.
Cancer, 25, 1304-1313 (1970)

26 - RAPPAPORT, H., STRUM, J.B., HUTCHINSON, G. and ALLEN, W.L.
Clinical and biological significance of vascular invasion in Hodgkin's disease.
Cancer Res., 31, 1794-1798 (1971)

27 - RAPPAPORT, H., BERNARD, C.W., BUTLER, J.J., DORFMAN, R.F., LUKES, R.J. and THOMAS, L.B.
Report of the commitee on histopathological criteris contrating on staging of Hodgkin's disease. (Ann. Arbor Symposium)
Cancer Res., 31, 1864-1865 (1971)

28 - SEYDEL, H.G., BLOEDORN, T.G., WIZENBERG, M.I.
Time dose-volume relationship in Hodgkin's disease.
Radiology, 89, 919 (1967)

29 - SOCIETE FRANCAISE d'HEMATOLOGIE et SOCIETE FRANCAISE d'ELECTRORADIOLOGIE MEDICALE.
La radiothérapie de la maladie de Hodgkin. Symposium Paris, 15 février 1965
Nouv. rev. Fr. Hemat., 6, 7-176 (1966)

30 - SCOTT, J.L.
The effect of nitrogen mustard and maintenance chlorambucil in the treatment of adcanced Hodgkin's disease.
Cancer Chemoth. Rep., 27 (1963)

31 - TEILLET, Fr.
L'extension dans la maladie de Hodgkin.
Actualités hématologiques 5ème série, 68-76
Paris, Masson et Cie Edit., 1971

32 - TEILLET, Fr., BOIRON, M. and BERNARD, J.
A reapraisal of clinical and biological signs in staging Hodgkin's disease.
Cancer Res., 31, 1723-1729 (1971)

33 - TEILLET, Fr., WEISGERBER, Ch., DESPREZ-CURELY, J.P., BOUSQUET, R., BOIRON, M. et BERNARD, J.
L'extension du processus hodgkinien. Etude clinique.
Bull. Cancer, 58, 45-46 (1971)

34 - TEILLET, Fr., WEISGERBER, Ch., DANA, M., DESPREZ-CURELY, J.P., JACQUILLAT, Cl., BOUSQUET, R., TANZER, J., BOIRON, M. et BERNARD, J.
Traitement de la maladie de Hodgkin. Principes généraux et résultats préliminaires des méthodes utilisées à l'Institut de Recherche sur les leucémies et les maladies du sang.
Bull. Cancer, 58, 203-220 (1971)

35 - TEILLET, Fr., WEISGERBER, Ch., DANA, M., FEINGOLD, N., CHELLOUL, N., THIEBAUD, Fr., JACQUILLAT, Cl., BOIRON, M. et BERNARD, J.
Maladie de Hodgkin, traitement des formes localisées I et II par association de radiothérapie et chimiothérapie.
Nouv. Pres. med., 3, n° 31, 1925-1928 (1974)

36 - THOMPSON-HANCOCK, P.E., AUSTIN, D.E. and SMITH, P.G.
Treatment of early Hodgkin's disease.
Lancet, vol. 1, 832 (1973)

37 - THOMPSON-HANCOCK, P.E. and LEDLIE, E.M.
Treatment of early Hodgkin's disease.
Lancet, vol. 1, 26-27 (1967)

38 - TUBIANA, M.
The place of radiotherapy in the treatment of malignant lymphoma.
Clin. Hematol., 3, 161-194 (1974)

39 - TUBIANA, M. et AMIEL, J.L.
Combined radiotherapy and chemotherapy in Hodgkin's disease.
J. Amer. Med. Ass., 223, 61-64 (1973)

40 - TUBIANA, M., ATTIE, E., FLAMANT, R., GERARD-MARCHANT, R. and HAYAT, M.
Prognosis factors in 454 cases of Hodgkin's disease.
Cancer Res., 31, 1801-1810 (1971)

41 - TUBIANA, M. and MATHE, G.
Combined radiotherapy and chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease.
Ser. Haemat., 6, 202 (1973)

42 - TUBIANA, M., MATHE, G., AMIEL, J.L., LAUGIER, A., HAYAT, M. and SCHLUMBERGER, J.R.
Essai thérapeutique de l'association séquentielle radiothérapie-chimiothérapie dans le traitement des stades I et II de la maladie de Hodgkin.
Bull. Cancer, 58, 149-166 (1971)

43 - ROSENBERG, S.A. and KAPLAN, H.S.
The management of stages I,II and III Hodgkin's disease with combined radiotherapy and chemotherapy.
Cancer, 35, 55-63 (1975)

44 - WEISGERBER, Ch., TEILLET, Fr., et BOUSQUET, R.
La laparotomie avec splénectomie dans la maladie de Hodgkin. Résultats chez 123 malades.
Nouv. Pres. med., 4, n° 24, 1797-1800 (1975)

VU, le Président de Thèse
M. Jean BERNARD, Professeur.

VU, le Doyen,
de la Faculté de Médecine
LARIBOISIERE SAINT-LOUIS,
E. FOURNIER.

VU et PERMIS D'IMPRIMER,
LE PRESIDENT
DE L'UNIVERSITE PARIS VII,

M. ALLIOT.